

- tava u lyudey pozhilogo i starcheskogo vozrasta. SPb.: «Nordmedizdat»; 2012.
7. Iordanishvili A. K., Tolmachev I. A., Serikov A. A. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. – Forensic-medical examination.* 2011;54(5):18-22.
  8. Kozitsina S. I. Professional'nyye oshibki i otvetstvennost' meditsinskogo personala na stomatologicheskom priyome. SPb.: «SpetsLit»; 2008.
  9. Tolmachev I. A. *Stomatologiya v sudebnoy meditsine.* SPb.: «SpetsLit»; 2008.
  10. Ahn S. J., Lee S. J., Kim T. W. *Angle Orthod.* 2007;77(2):288-295.
  11. Farman A. G. Scarfe W. C. *Seminars in Orthodontics,* 2009;15(1):2-13.
  12. Slade G. D. *Seminars in Orthodontics.* 2008;14(2):146-156.

**Сведения об авторах:**

Иорданишвили Андрей Константинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; тел.: 88122751847; e-mail: professoraki@mail.ru

Сериков Антон Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший преподаватель; тел.: 89818978358; e-mail: mdgrey@bk.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 617.85:297.54+11.312(454):271.46

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13018>

ISSN – 2073-8137

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ФЛЕГМОН ПРИ ОСТРОМ ОДОНТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТИ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ КРОВИ И СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА

Н. М. Агарков<sup>1</sup>, С. Н. Гонтарев<sup>1</sup>, В. А. Зеленский<sup>2</sup>, Д. А. Доменюк<sup>2</sup>, К. Ф. Макконен<sup>3</sup>, Е. П. Афанасова<sup>4</sup>, А. В. Иванов<sup>4</sup>, Т. И. Субботина<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Юго-Западный государственный университет, Курск, Россия

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

<sup>3</sup> Белгородский государственный университет, Россия

<sup>4</sup> Курский государственный медицинский университет, Россия

<sup>5</sup> Тульский государственный университет, Россия

## MATHEMATICAL PREDICTION OF PHLEGMON DEVELOPMENT IN ACUTE ODONTOGENIC OSTEOMYELITIS OF JAWS IN TERMS OF BLOOD AND SYSTEMIC IMMUNITY

Agarkov N. M.<sup>1</sup>, Gontarev S. N.<sup>1</sup>, Zelenskiy V. A.<sup>2</sup>, Domenyuk D. A.<sup>2</sup>, Makkonen K. F.<sup>3</sup>, Afanasova E. P.<sup>4</sup>, Ivanov A. V.<sup>4</sup>, Subbotina T. I.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> South-West State University, Kursk, Russia

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Russia

<sup>3</sup> Belgorod State University, Russia

<sup>4</sup> Kursk State Medical University, Russia

<sup>5</sup> Tula State University, Russia

У 72 больных острым одонтогенным остеомиелитом челюстей изучены показатели периферической крови и системного иммунитета. Установлено увеличение показателей сдвига абсолютного количества лимфоцитов, процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов, уровня СОЭ на фоне снижения абсолютного числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и относительного числа Т-супрессоров в периферической крови. На основе регрессионного метода и показателей сдвига параметров периферической крови разработана математическая модель, прогнозирующая развитие флегмоны на фоне острого одонтогенного остеомиелита челюстей.

*Ключевые слова:* одонтогенный остеомиелит челюстей, математическое прогнозирование, показатели крови, показатели системного иммунитета

Parameters of peripheral blood and systemic immunity were studied in 72 patients with an acute odontogenic osteomyelitis of jaws. An increased shift in the absolute number of lymphocytes, percentage of band neutrophils, erythrocyte sedimentation rate on the background of decreased absolute number of T-lymphocytes, T-helper cells,

T-suppressors and the relative number of T-suppressors in peripheral blood have been detected. A mathematical model predicting the development of phlegmon in acute odontogenic osteomyelitis of the jaws was created by the regression method using the indicators of the shift in the parameters of peripheral blood.

*Keywords: odontogenic osteomyelitis of jaws, mathematical prediction, peripheral blood parameters, indicators of systemic immunity*

**В** последние десятилетия наблюдается тенденция роста частоты и распространенности острых одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области при существенном увеличении числа повторных осложнений [8, 11]. Наиболее встречаемыми формами данных осложнений являются острый одонтогенный остеомиелит челюстей (1,41 случая на 1000 населения) и острый одонтогенный остеомиелит, осложненный флегмоной (1,01 случая на 1000 населения) [1]. В экономически развитых странах Западной Европы и Северной Америки заболеваемость остеомиелитом челюстных костей значительно ниже, варьируя от 3 до 4 случаев на 100 000 населения [13]. Остеомиелит челюстных костей в острой и подострой стадиях течения диагностируется редко [10].

Ключевыми направлениями, определяющими эффективность лечения стоматологической патологии, являются разработка и внедрение в клиническую практику современных, высокоинформативных, неинвазивных методов изучения биологических жидкостей, расширение фундаментальных медицинских знаний, модификация диагностических панелей, использование новейших инновационных биомедицинских технологий при скоординированности междисциплинарного взаимодействия [3–5, 9, 12].

Цель исследования: разработка математических моделей для прогнозирования развития флегмон у больных острым одонтогенным остеомиелитом челюстей на основе анализа параметров периферической крови и системного иммунитета.

**Материал и методы.** Прогнозирование развития клинической ситуации по анализу показателей периферической крови и системного иммунитета у 72 больных с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным остеофлегмоной, предусматривало изучение динамики симптомов заболевания и периферической крови. Показатели периферической крови анализировались на автоматическом гематологическом анализаторе «Quiktus» (Швеция). Параметры клеточного иммунитета в периферической крови определялись с помощью моноклональных антител и иммунофлуоресцентного метода. Активность нейтрофилов крови изучалась по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ сп.) и нитросинего тетразолия стимулированного (НСТ ст.).

Пациентам с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным остеофлегмоной, проводились хирургическое лечение и комплексная консервативная терапия. Схема медикаментозной консервативной терапии формировалась по результатам математического ранжирования 7 экспертами [2]. При лечении одонтогенного остеомиелита челюстей, осложненного остеофлегмоной, применяли комбинацию двух антибиотиков (цефипим и рифампицин), признанных экспертами наиболее приоритетными. Практически во всех случаях использовались анальгетики, УВЧ-терапия, иммунофен, циклоферон или иммунал. Другие препараты включались в схему комбинированной терапии при наличии показаний. Для количественной оценки динамики параметров периферической крови и системного иммунитета опре-

делялся показатель сдвига по методике, предложенной в работе [1]. При построении математических моделей использовали регрессионный метод и пакет статистических программ «Statistica 6.0».

**Результаты и обсуждение.** Исследование параметров крови для определения результативности терапии и прогнозирования развития флегмон при остром одонтогенном остеомиелите челюстей, осложненном остеофлегмоной, свидетельствует о достижении большинством показателей границ референсных значений (табл. 1).

Таблица 1  
Регресс показателей общего анализа крови у больных с флегмонами на фоне острого одонтогенного остеомиелита челюстей в динамике терапии (M±m)

Показатель	При поступлении	После окончания терапии	Достоверность различий
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,4±1,3	6,8±0,7	p<0,001
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,1±0,5	1,8±0,3	p<0,001
Лимфоциты, %	58,7±1,6	32,5±1,4	p<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	65,9±2,3	39,7±2,2	p<0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	12,3±0,4	1,6±0,5	p<0,001
Моноциты, %	3,6±0,2	3,0±0,1	p>0,05
Базофилы, %	1,1±0,2	1,2±0,2	p>0,05
Эозинофилы, %	2,4±0,2	2,3±0,2	p>0,05
Гемоглобин, г/л	112,5±2,6	115,6±2,1	p>0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,0±0,5	4,2±0,6	p>0,05
СОЭ, мм/час	32,4±2,1	10,5±0,8	p<0,001

Под влиянием терапии происходило достоверное снижение количества лейкоцитов, абсолютного и относительного количества лимфоцитов. Согласно данным литературы, более выраженные изменения лейкоцитов в крови наблюдались у лиц с одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, вызванным стафилококками ( $8,32\pm 1,72 \times 10^9/\text{л}$ ), тогда как при стрептококковой инфекции количество лейкоцитов в крови составляло  $7,83\pm 2,38 \times 10^9/\text{л}$ . Количество палочкоядерных нейтрофилов при стрептококковой инфекции не превышало  $1,6\pm 0,6\%$ , в то время как при гнойно-воспалительном процессе, вызванном стафилококком, колебалось в пределах  $1,5\pm 0,5\%$  [6]. Нами установлено значительное снижение содержания процента палочкоядерных нейтрофилов в динамике терапии (более чем в 7,6 раза). Вместе с тем показатели моноцитов, базофилов, эозинофилов, гемоглобина и эритроцитов в периферической крови не претерпели существенных изменений. У отдельных больных общий анализ крови не изменялся, за исключением повышения скорости оседания эритроцитов до 48 мм/час [7].

В процессе лечения осуществлялась оценка динамики показателей крови, наблюдаемой при этом сдвиг величин характеризовал результативность терапии острого одонтогенного остеомиелита челюстей, осложненного остеофлегмоной (табл. 2).

Таблица 2

Показатели сдвига общего анализа крови и системного иммунитета у пациентов с флегмонами при остром одонтогенном остеомиелите челюстей, %

Показатель	Исходный	Показатель сдвига после лечения
Общий анализ крови		
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	+82,4	+7,8
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	+227,8	+5,4
Лимфоциты, %	+80,6	+12,3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	+65,9	-6,2
Палочкоядерные нейтрофилы, %	+768,8	+4,8
Моноциты, %	+20,0	+1,3
Базофилы, %	-9,1	-0,8
Эозинофилы, %	+4,3	+0,2
Гемоглобин, г/л	-1,2	+1,6
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	-4,8	+2,5
СОЭ, мм/час	+308,6	+23,4
Сумма сдвига	+1543,3	+52,3
Системный иммунитет		
СД3+, $\times 10^9/\text{л}$	+200,0	+13,4
СД3+, %	+132,3	+6,8
СД4+, $\times 10^9/\text{л}$	-350,0	-30,8
СД4+, %	-178,6	-10,6
СД8+, $\times 10^9/\text{л}$	-250,0	-18,2
СД8+, %	-191,8	-7,5
НСТ сп., у.е.	-128,0	-5,4
НСТ ст., у.е.	-154,2	-3,7
НСТ ст/НСТ сп.	-121,4	-4,2
Сумма сдвига	-1041,7	-60,2

Итоговое значение сдвига гематологических параметров к окончанию терапии снизилось почти в 30 раз. Наибольший сдвиг отмечался в отношении СОЭ, что свидетельствовало о более медленном его восстановлении.

Показатели периферической крови, имевшие наибольшие сдвиги, были использованы при разработке математической модели, прогнозирующей развитие остеофлегмоны при остром одонтогенном остеомиелите. В результате регрессионного анализа получена математическая функция

$$y_1 = 42,581 + 4,692x_1 + 12,231x_2 + 8,054x_3,$$

где  $y_1$  – флегмона при остром одонтогенном остеомиелите;  $x_1$  – абсолютное количество лимфоцитов;  $x_2$  – процент палочкоядерных нейтрофилов;  $x_3$  – величина СОЭ.

Математическая модель адекватна по критерию Фишера ( $F_{\text{расч}}=82,7$ ,  $p<0,001$ ). Согласно полученной модели формирование остеофлегмоны при остром одонтогенном остеомиелите ожидается в случаях величин  $y_1$  равных 354,2–473,1, а отсутствие флегмоны – при значениях  $y_1$  менее 354,1.

Для оценки эффективности лечения и прогнозирования развития остеофлегмоны на фоне острого одонтогенного остеомиелита челюстей изучалась динамика системных иммунологических параметров. Определение средних значений показателей иммунитета позволило установить, что терапия приводит к существенному улучшению компонентов периферической крови и иммунограммы (табл. 3).

Таблица 3

Состояние параметров системного иммунитета у пациентов с флегмонами при остром одонтогенном остеомиелите челюстей ( $M \pm m$ )

Показатель	Исходный	После окончания терапии	Достоверность различий
СД3+, $\times 10^9/\text{л}$	2,2±0,3	1,1±0,2	$p<0,05$
СД3+, %	65,2±1,4	49,3±0,8	$p<0,001$
СД4+, $\times 10^9/\text{л}$	0,2±0,08	0,7±0,05	$p<0,001$
СД4+, %	21,5±1,3	38,4±2,0	$p<0,001$
СД8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,2±0,06	0,5±0,04	$p<0,001$
СД8+, %	12,3±1,2	23,6±1,4	$p<0,001$
НСТ сп., у.е.	72,8±2,4	93,2±1,5	$p<0,001$
НСТ ст., у.е.	103,5±2,7	159,6±2,2	$p<0,001$
НСТ ст/НСТ сп.	1,4±0,2	1,7±0,3	$p>0,05$

Достоверно снизились абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, однако возросли абсолютные и относительные уровни Т-хелперов и Т-супрессоров, что указывает на положительную динамику заболевания и результативность терапии. Остеомиелит челюстно-лицевой области сопровождался изменениями клеточного и гуморального иммунитета в виде дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов и уменьшения хелперно-супрессорного индекса до 0,2 (при норме 1,8–2,0). Количество В-лимфоцитов достигало 13,5±0,4 %, но прослеживался недостаток IgG и циркулирующих иммунных комплексов.

Итоговая величина параметров иммунограммы была значительно ниже после терапии, хотя отрицательное значение величины сдвига сохранилось как для суммы в целом, так и для отдельных кластеров дифференцировки. К окончанию лечения максимальная величина сдвига среди иммунных клеток наблюдалась у абсолютного числа Т-хелперов и Т-супрессоров, имевших в обоих случаях отрицательное значение.

Используя показатели кластеров дифференцировки с наибольшими значениями сдвигов построена регрессионная модель

$$y_2 = 15,397 + 4,908x_4 - 8,542x_5 - 7,425x_6 - 2,463x_7,$$

где  $y_2$  – флегмона при остром одонтогенном остеомиелите челюстей;  $x_4$  – абсолютное количество Т-лимфоцитов в крови;  $x_5$  – абсолютное содержание Т-хелперов в крови;  $x_6$  – абсолютные уровни Т-супрессоров в крови;  $x_7$  – относительное число Т-супрессоров в крови.

Построенная регрессионная модель адекватна ( $F_{\text{расч}}=71,2$ ,  $P<0,001$ ). Модель может быть использована для прогнозирования развития остеофлегмон у больных острым одонтогенным остеомиелитом челюстей. Согласно данной модели при значениях  $y_2$  от -12,345 до -27,179 вероятно появление флегмоны у больных с одонтогенным остеомиелитом челюстей, тогда как при величинах  $y_2$  менее -12,344 прогнозируется отсутствие данного осложнения.

#### Выводы

1. Развитие острого одонтогенного остеомиелита челюстей сопровождается повышением показателей сдвига абсолютного количества лимфоцитов, процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов, уровня СОЭ и снижением абсолютного числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и относительного числа Т-супрессоров в периферической крови.

2. Разработанные математические модели по показателям гемограммы и системного иммунитета позволяют прогнозировать возникновение флегмон при остром одонтогенном остеомиелите челюстей.

### Литература

1. Агарков, Н. М. Рациональные модели диагностики хронического остеомиелита челюсти по параметрам акупунктурных точек / Н. М. Агарков, В. Н. Шамборский, В. Г. Сухотерин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 217–221.
2. Басин, Е. М. Принципы лечения остеонекрозов верхней челюсти у лиц с наркотической зависимостью / Е. М. Басин, Ю. А. Медведев // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 87–89.
3. Давыдов, Б. Н. Морфология твердой фазы ротовой жидкости как метод диагностики зубочелюстных аномалий (Часть I) / Б. Н. Давыдов // Институт стоматологии. – 2016. – № 3 (72). – С. 52–55.
4. Давыдов, Б. Н. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями (Часть I) / Б. Н. Давыдов, Ф. Н. Гильмиярова [и др.] // Институт стоматологии. – 2015. – № 4 (69). – С. 98–101.
5. Давыдов, Б. Н. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями (Часть II) / Б. Н. Давыдов, Ф. Н. Гильмиярова [и др.] // Институт стоматологии. – 2016. – № 1 (70). – С. 64–66.
6. Кабанова, А. А. Биохимические показатели ротовой жидкости у практически здоровых лиц и больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / А. А. Кабанова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 164–168.
7. Кабанова, А. А. Свободнорадикальное окисление при гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой

- области / А. А. Кабанова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 107–111.
8. Лунев, М. А. Коррекция иммунометаболических нарушений при одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области / М. А. Лунев // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 36–41.
9. Гандылян, К. С. Острые одонтогенные воспалительные заболевания, варианты течения различных клинических форм / К. С. Гандылян, К. Г. Караков, В. А. Зеленский [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4 (40). – С. 394–398.
10. Ткаченко, А. Н. Хирургические технологии замещения дефектов костей при хроническом остеомиелите / А. Н. Ткаченко, Р. В. Марковиченко, Е. С. Хачатрян // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – № 4. – С. 11–13.
11. Карпов, С. М. Челюстно-лицевая травма как фактор нейрофизиологических нарушений ЦНС / С. М. Карпов, К. С. Гандылян, В. А. Зеленский [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4 (40). – С. 361–365.
12. Шамборский, В. Н. Математические методы в диагностике и оценке исходов лечения острого одонтогенного остеомиелита челюстей / В. Н. Шамборский, С. Н. Гонтарев, В. Н. Мишустин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 472–478.
13. Chen, L. Risk factors of recurrence and life-threatening complications for patients hospitalized with chronic suppurative osteomyelitis of the jaw / L. Chen, T. Li, W. Tang // BMC Infect Dis. – 2013. – Vol. 11, № 13. – P. 313.

### References

1. Agarkov N. M., Shamborskij V. N., Suhoterin V. G. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. – System analysis and management in biomedical systems.* 2014;13(1):217-221.
2. Basin E. M., Medvedev Ju. A. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal. – Pacific medical journal.* 2013;1:87-89.
3. Davydov B. N. *Institut stomatologii. – Institute of dentistry.* 2016;3(72):52-55.
4. Davydov B. N., Gilmiyarova F. N. *Institut stomatologii. – Institute of dentistry.* 2015;4(69):98-101.
5. Davydov B. N., Gilmiyarova F. N. *Institut stomatologii. – Institute of dentistry.* 2016;1(70):64-66.
6. Kabanova A. A. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2009;8(3):164-168.
7. Kabanova A. A. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2013;12(1):107-111.

8. Lunev M. A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – Modern problems of science and education.* 2012;5:36-41.
9. Gandylyan K. S., Karakov K. G., Zelensky V. A. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2015;10(4):394-398.
10. Tkachenko A. N., Markovichenko R. V., Hachatrjan E. S. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v cherezvychajnyh situacijah. – Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations.* 2012;4:11-13.
11. Karpov S. M., Gandylyan K. S., Zelensky V. A. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2015;10(4):361-365.
12. Shamborskij V. N., Gontarev S. N., Mishustin V. N. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. – System analysis and management in biomedical systems.* 2014;13(2):472-478.
13. Chen L., Li T., Tang W. *BMC Infect Dis.* 2013;11(13):313.

### Сведения об авторах:

Агарков Николай Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии; тел.: 89107409613; e-mail: vitalax-en@mail.ru

Гонтарев Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор; тел.: 89107409613; e-mail: znamisng@mail.ru

Зеленский Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии; тел.: 89624460793; e-mail: moon175@yandex.ru

Доменюк Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент; тел.: 89188701205; e-mail: domenyukda@mail.ru

Макконен Кристина Феликсовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1; e-mail: kristma@gmail.com

Афанасова Елена Пантелеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; тел.: 89283577373; e-mail: afanasova.el@yandex.ru

Иванов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гистологии; e-mail: anatomy@mail.ru

Субботина Татьяна Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей патологии; e-mail: mbd2@rambler.ru