

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ И ТЯЖЕСТИ
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

(Методические рекомендации)

Ташкент 2025

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**
**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель координационного
экспертного совета ТашГосМУ,
к.м.н., доцент

_____.
« ___ » _____ 2025 г.

ГИЗАТУЛЛИНА А.М.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ И ТЯЖЕСТИ
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

(Методические рекомендации)

Ташкент 2025

Прогнозирование риска развития и тяжести клинического течения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.,2025., 24с.

СОСТАВИТЕЛИ:

Гизатуллина Альбина Маратовна - самостоятельный соискатель кафедры челюстно-лицевой хирургии ТашГосМУ.

Шомуродов Кахрамон Эркинович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии ТашГосМУ.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

1. Доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии
ТашГосМУ, PhD:

Мусаев Ш.Ш.

2. Доцент кафедры хирургии полости рта
и дентальной имплантологии СамГМУ, PhD:

Бекмуратов Л.Р.

Данная методическая рекомендация посвящена внедрению персонализированного подхода к лечению острых гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛЮ), основанного на современных достижениях в области генетики и иммунологии. В работе обоснована актуальность разработки метода раннего прогнозирования риска и тяжести клинического течения на основе полиморфизмов генов цитокинов (IL8, TNFA) и иммунологического статуса (уровень ИЛ-8). Представлены основные этапы лечения, включая использование инновационных технологий и методов вмешательства, направленных на индивидуализацию антибактериальной и иммунокорректирующей терапии с целью снижения частоты осложнений и улучшения качества жизни больных. Методическая рекомендация содержит подробное описание клинических показаний, противопоказаний, алгоритма генетического и иммунологического скрининга, а также рекомендации по дифференцированному (персонализированному) послеоперационному ведению пациентов. Особое внимание уделено выделению Группы Высокого Риска и применению интенсифицированной терапии, а также внедрению минимально инвазивных и локальных методов коррекции в зависимости от прогнозируемой тяжести заболевания. Методическая рекомендация предназначена для челюстно-лицевых хирургов, хирургов-стоматологов, врачей общей практики, а также может быть рекомендована в учебном процессе студентов в медицинском ВУЗе, клинической ординатуре и магистратуре по вышеуказанным специальностям.

ВВЕДЕНИЕ

Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛО) остаются одной из наиболее актуальных проблем хирургической стоматологии и ЧЛХ, составляя до 60% от общего числа госпитализаций в профильные отделения [13,8,5,9]. Несмотря на развитие комплексной терапии, отмечается тенденция к утяжелению клинического течения, росту числа осложнений (флегмоны, медиастинит, сепсис) и увеличению сроков лечения [3,6,7,12,14].

Традиционные методы прогнозирования, основанные на клинических и общих лабораторных показателях (ОАК, биохимия), часто не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для раннего выявления пациентов, предрасположенных к агрессивному развитию заболевания [1,2,20].

Тяжесть течения ГВЗ ЧЛО определяется не только агрессивностью микрофлоры, но и состоянием макроорганизма, в частности, его иммунным ответом [15,17,18,19]. Клиническая практика показывает, что при идентичной этиологии и локализации у разных пациентов могут наблюдаться существенно отличающиеся исходы: от локального купирования процесса до его быстрого генерализованного распространения [10,11,21,23]. Это указывает на наличие индивидуальных факторов, влияющих на воспалительную реакцию [22,24,26]. Существующие традиционные клинические и лабораторные методы (определение уровня лейкоцитов, СОЭ, С-реактивного белка) являются ретроспективными и констатируют уже развившийся патологический процесс, но не позволяют достоверно спрогнозировать его тяжесть на ранних этапах. [4,16,25]. Таким образом, существует острая необходимость в разработке высокочувствительных, объективных и ранних прогностических маркеров.

Целью настоящих методических рекомендаций является ознакомление специалистов (челюстно-лицевых хирургов, стоматологов-хирургов, клинических иммунологов) с разработанным прогностическим алгоритмом, основанным на оценке генетических полиморфизмов и уровне провоспалительных цитокинов, для своевременного назначения персонализированного лечения.

Проведенное научное исследование на тему «Генетические и геномные аспекты гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области» позволило выявить, что генетическая предрасположенность является ключевым фактором, определяющим характер и выраженность иммунного ответа, в частности, синтез и дисбаланс цитокинов. Полиморфизм генов, кодирующих провоспалительные (например, IL-8, TNF- α) и противовоспалительные (IL-10) цитокины, напрямую влияет на способность организма ограничивать гнойно-воспалительный процесс.

Данные методические рекомендации основаны на доказанном в диссертации положении: наличие специфических генетических маркеров (например, гомозиготного генотипа TT по полиморфизму гена IL8(-251T>A))

ассоциировано с повышенным риском тяжелого, осложненного течения ГВЗ ЧЛО.

В отличие от стандартных методов диагностики и лечения, данная разработка представляет собой Алгоритм и обладает следующими элементами новизны, оптимизации и модификации:

Новизна: Впервые интегрирует результаты молекулярно-генетического типирования полиморфизмов генов цитокинов в рутинную систему прогностической оценки ГВЗ ЧЛО.

Оптимизация: Обеспечивает раннюю стратификацию пациентов по группам риска (высокий, умеренный, низкий) на дооперационном этапе, что позволяет сократить время до назначения адекватной терапии.

Модификация подхода: Предлагает модификацию стандартной лечебной тактики, предусматривая индивидуальную интенсификацию терапии для пациентов с высоким генетическим риском, включая применение современных местных средств лечения (например, абсорбирующих бактерицидных повязок).

Разработать и внедрить Алгоритм прогнозирования риска развития и тяжести клинического течения острых гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с применением молекулярно-генетических и иммунологических исследований для повышения эффективности диагностики, индивидуализации лечения и предотвращения осложнений.

Данные рекомендации предназначены для внедрения принципов персонализированной медицины в челюстно-лицевую хирургию. Использование метода генетического прогнозирования позволяет повысить точность определения тяжести заболевания, снизить частоту развития осложнений и сократить сроки стационарного лечения.

Рекомендации предназначены для специалистов, работающих в области диагностики и лечения ГВЗ ЧЛО: челюстно-лицевых хирургов, хирургов-стоматологов, врачей клинической лабораторной диагностики и иммунологов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Основное содержание работы заключается в разработке и внедрении нового, высокочувствительного алгоритма раннего прогнозирования риска развития и клинического течения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛО), основанного на молекулярно-генетическом типировании и последующей персонализации лечебной тактики.

В рамках проведенного исследования для оценки генетических факторов, влияющих на предрасположенность к гнойно-воспалительным заболеваниям, был изучен полиморфизм гена IL-8 (-251T>A). Известно, что этот ген играет ключевую роль в регуляции воспалительных процессов.

Анализ полиморфизма гена интерлейкин-8 (IL-8) с. -251T>A проводился методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Для детекции полиморфизма использовались специфические праймеры и

флуоресцентные зонды типа TaqMan, которые позволяли проводить аллельную дискриминацию. Реакция ПЦР-РВ выполнялась на детектирующем амплификаторе CFX96 Real-Time System (Bio-Rad Laboratories, США) в соответствии с протоколом производителя. Анализ данных и определение генотипов осуществлялись с помощью специализированного программного обеспечения, поставляемого вместе с прибором.

Согласно исследованиям (Hull J. et al., 2001), генотип AA гена IL-8 ассоциируется с повышенным риском развития туберкулеза, который является хроническим гнойно-воспалительным заболеванием. В частности, у пациентов с туберкулезом вероятность быть гомозиготным по аллелю А (генотип AA) была в 3,41 раза выше, чем в контрольной группе.

Методология анализа генетических данных полиморфизма IL-8

Расчет частот аллелей и генотипов для полиморфного локуса гена IL-8 (-251T>A) определялись частоты встречаемости каждого из трех возможных генотипов (ТТ, ТА, АА) и соответствующих аллелей (Т и А). Расчеты проводились по стандартным формулам популяционной генетики: $P_i = N_i / N$, где P_i — частота i -го генотипа или аллеля, N_i — количество индивидов (или хромосом для аллелей) с данным генотипом (аллелем), а N — общий объем выборки (число проанализированных индивидов или хромосом).

Проверка соответствия равновесию Харди-Вайнберга для оценки генетической стабильности исследуемой выборки и исключения систематических отклонений от случайного скрещивания проводилась проверка соответствия наблюдаемых частот генотипов теоретически ожидаемым. Для этого использовался критерий χ^2 , расчеты которого осуществлялись в программе BIOSIS-2.

Определение генетического разнообразия внутри исследуемой когорты включало расчет двух типов гетерозиготности:

- Наблюдаемая гетерозиготность (g): Рассчитывалась как доля гетерозиготных индивидов в выборке.
- Теоретическая (ожидаемая) гетерозиготность (h): Вычислялась на основе частот аллелей, предполагая равновесие Харди-Вайнберга.
- Коэффициент отклонения фактической гетерозиготности от теоретической (F): Позволял количественно оценить степень дефицита или избытка гетерозигот в популяции.

Таблица 1. Номенклатура, последовательность праймеров и способы детекции полиморфизма генов цитокинов

Гены систем медиаторов воспаления	Номенклатура локуса	Последовательность олигонуклеотидных праймеров	Способ детекции	Размер аллелей	Литературные источники
-	-251T>A IL8	5' - TTGGCTGGCTTATCT TCACC - 3' 5'- GAGGAAATTCCACG ATTTGC - 3'	ПЦР- ПДФ M/e I	ТТ-350 п.н., ТА- 350, 183+167 п.н., АА- 183+167 п.н.	Hull J. et al, 2001

Результаты исследования

В ходе нашего исследования было проанализировано распределение генотипов в двух группах пациентов, по **n=20** в каждой. Первая группа включала пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями, вторая — с неодонтогенными. Общее количество исследованных пациентов составило **40** человек.

Группа 1: Пациенты с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями (n=20)

Генотип (-251T>A)	Количество пациентов	Процентное соотношение (%)
АА	10	50%
ТА	8	40%
ТТ	2	10%

Группа 2: Пациенты с неодонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями (n=20)

Генотип (-251Т>А)	Количество пациентов	Процентное соотношение (%)
АА	10	50%
ТА	8	40%
ТТ	2	10%

Анализ полученных результатов

На основе анализа данных было установлено, что в обеих группах пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями распределение генотипов схожее. В обеих группах наиболее часто встречается генотип **АА** (50%), что подтверждает его высокую распространенность среди пациентов с воспалительными патологиями.

Для сравнения и оценки значимости полученных результатов, мы сопоставили их с распределением генотипов в здоровой контрольной группе, которое, согласно литературным данным, имеет иное соотношение.

Сравнение с контрольной группой

Генотип (-251Т>А)	Количество пациентов	Процентное соотношение (%)
АА	4	20%
ТА	10	50%
ТТ	6	30%

Сравнительный анализ показывает, что в исследуемых группах пациентов генотип **АА** встречается значительно чаще (50%) по сравнению с контрольной группой (20%). Это указывает на то, что генотип **АА** может быть фактором, предрасполагающим к развитию гнойно-воспалительных заболеваний, независимо от их этиологии (одонтогенной или неодонтогенной).

Сравнительный анализ и оценка ассоциаций

Сравнение частот аллелей и генотипов: Для выявления статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов IL-8 между различными подгруппами пациентов (например, по тяжести течения

заболевания, наличие осложнений) или между основной группой и контрольной, использовался непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

При наличии малого числа наблюдений (менее 10 ожидаемых наблюдений в любой из ячеек таблицы сопряженности) применялась поправка Йейтса на непрерывность для коррекции χ^2 и снижения вероятности ошибки I рода.

В случаях, когда ожидаемое количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности было крайне низким (равным 5 или менее), или при небольшой общей численности групп (суммарно менее 100 индивидов), для повышения точности и надежности результатов применялся точный двухсторонний тест Фишера. Эти расчеты выполнялись в программах BIOSTAT и STATISTICA v.6.0.

Оценка силы ассоциаций (Odds Ratio, OR): Для количественной оценки взаимосвязи между наличием определенного аллеля или генотипа IL-8 и риском развития заболевания, а также его клиническими формами или тяжестью течения, использовался показатель отношения шансов (Odds Ratio, OR). OR рассчитывался по формуле: $OR=(a \times d)/(b \times c)$, где:

a — количество индивидов с наличием изучаемого генетического маркера среди больных;

b — количество индивидов без изучаемого генетического маркера среди больных;

c — количество индивидов с наличием изучаемого генетического маркера среди здоровых (контрольной группы);

d — количество индивидов без изучаемого генетического маркера среди здоровых (контрольной группы). В случаях, когда в какой-либо из ячеек таблицы сопряженности значение было равно нулю, для предотвращения неопределенности в расчетах OR использовалась модифицированная формула с добавлением 0.5 к каждому параметру: $OR=[(2a+1) \times (2d+1)]/[(2b+1) \times (2c+1)]$.

Интерпретация OR:

- $OR > 1$: Указывает на повышенный риск развития заболевания или его осложненного течения у носителей данного генетического маркера (фактор риска).
- $OR < 1$: Свидетельствует о протективном эффекте маркера, то есть о снижении риска развития заболевания или его благоприятном течении (фактор устойчивости).
- $OR = 1$: Отсутствие статистически значимой ассоциации.

Доверительные интервалы (95% ДИ для OR): Для оценки статистической надежности и диапазона значений OR рассчитывались 95% доверительные интервалы. Если рассчитанный 95% ДИ не включал значение 1, это подтверждало статистическую значимость выявленной ассоциации. Расчеты границ 95% ДИ для OR выполнялись по логарифмической трансформации OR.

Иммунологические методы исследования

Параллельно с клиническими и молекулярно-генетическими исследованиями, у взрослых пациентов с одонтогенными и неодонтогенными гнойно-

воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛЮ) проводился комплексный анализ иммунологических показателей. Особое внимание уделялось определению уровней ключевых цитокинов в периферической венозной крови, что позволяло оценить характер системного иммунного ответа и его динамику на различных этапах заболевания и лечения. Забор и подготовка образцов крови

Материалом для иммунологического анализа служила венозная кровь, собранная у взрослых пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Кровь отбиралась в стерильные вакуумные пробирки, содержащие соответствующий антикоагулянт (например, ЭДТА или цитрат натрия, в зависимости от требований к анализу). После забора кровь немедленно центрифугировали (например, при 2000 об/мин в течение 10 минут) для отделения плазмы или сыворотки. Полученные образцы плазмы/сыворотки аликвотировали и хранили при температуре -70°C до проведения анализа для предотвращения деградации цитокинов и обеспечения их стабильности.

Нами были получены данные, отражающие концентрацию интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α). Эти показатели, представленные в таблице ниже, были проанализированы у двух групп пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛЮ, каждая из которых состояла из 20 человек.

Таблица 5. Показатели цитокинов в крови у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛЮ (пг/мл)

Показатель	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
ИЛ-8		
М	62,07	163,2
σ	149,26	285,86
m	26,81	51,34
ИЛ-10		
М	32,11	37,05
σ	26,41	29,68
m	4,74	5,33
ФНОα		
М	65,93	81,36
σ	25,39	47,95

m	4,56	8,61
---	------	------

Определение уровня цитокинов (IL-8, IL-10, TNF- α)

Для количественного определения концентраций интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) в образцах плазмы/сыворотки использовался высокочувствительный метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Принцип метода: В основе использованного метода лежала технология "сэндвич-ИФА" с применением двойных антител. Суть метода заключалась в следующем:

1. Иммунизация захватывающих антител: В лунках полистиролового планшета были предварительно иммобилизованы специфические моноклональные антитела, способные "захватывать" исследуемый цитокин (ИЛ-8, ИЛ-10 или ФНО- α) из образца.
2. Инкубация с образцами: В каждую лунку вносили стандарты с известными концентрациями рекомбинантных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α), входящие в состав набора реагентов (например, производства фирмы «Bender MedSystems», предоставленных фирмой «Biochemack» (Россия)), а также исследуемые образцы плазмы/сыворотки пациентов. Цитокины, присутствующие в образцах, связывались с иммобилизованными антителами.
3. Добавление детектирующих антител: После инкубации и промывки для удаления несвязавшихся компонентов, в лунки добавляли вторые, детектирующие антитела, конъюгированные с ферментом (например, пероксидазой хрена, HRP). Эти антитела специфически связывались с другими эпитопами молекул цитокинов, образуя "сэндвич"-комплекс.
4. Субстратная реакция: После повторной промывки для удаления несвязавшихся детектирующих антител в лунки вносили субстрат для фермента (например, тетраметилбензидин). Фермент катализировал превращение бесцветного субстрата в окрашенный продукт.
5. Измерение оптической плотности: Интенсивность окраски, прямо пропорциональная концентрации исследуемого цитокина в образце, измерялась на планшетном фотометре «Multiskan MCC-340» при длине волны 450 нм.

Количественная оценка: Концентрация цитокинов в образцах пациентов определялась по калибровочной кривой, построенной на основе оптической плотности стандартов с известными концентрациями. Результаты выражались в пикограммах на миллилитр (пг/мл) или нанogramмах на миллилитр (нг/мл), в зависимости от диапазона концентраций исследуемого цитокина.

Сроки исследования: Определение уровня цитокинов проводилось как до начала основного курса лечения (при поступлении пациента), так и после проведения оперативных вмешательств и завершения активной фазы терапии.

Это позволяло отследить динамику иммунного ответа и оценить влияние лечебных мероприятий на профиль цитокинов.

Статистические методы анализа результатов исследования

Математическая и статистическая обработка всех полученных данных, включая, клинические, лабораторные и молекулярно-генетические показатели, проводилась с использованием лицензионного программного обеспечения и статистических пакетов. Основными инструментами для анализа служили STATISTICA v.6.0, BIOSIS-2, BIOSTAT (Primer of Biostatistics version 4.03), а также специализированные программы, такие как Naploview v.4.2., для анализа генетических данных. Для организации, хранения и первичной обработки информации использовались Microsoft Excel и Microsoft Access.

Первичный статистический анализ и дескриптивные статистики

На начальном этапе исследования осуществлялась тщательная верификация и систематизация всех собранных данных. Для количественных переменных (например, уровень цитокинов, гематологические показатели, площадь раневой поверхности) производился расчет основных дескриптивных статистик. К ним относились:

- Среднее арифметическое значение (M): Показатель центральной тенденции, характеризующий средний уровень переменной в исследуемой группе.
- Стандартная ошибка среднего (m): Отражает точность оценки среднего значения и степень его изменчивости при повторных выборках.

Эти расчеты выполнялись преимущественно с использованием встроенных функций и аналитических инструментов Microsoft Excel.

Уровень статистической значимости

Во всех статистических анализах и при проверке гипотез статистически значимыми считались различия при уровне значимости $P < 0.05$. Это означает, что вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы (то есть признания различий существующими, когда их нет) не превышала 5%.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8): В группе 1 средняя концентрация ИЛ-8 составила 62,07 пг/мл, тогда как в группе 2 этот показатель был значительно выше — 163,20 пг/мл. Повышение уровня ИЛ-8 является ключевым механизмом в развитии локального воспаления, поскольку этот цитокин стимулирует хемотаксис нейтрофилов, направляя их в очаг инфекции. Столь существенная разница между группами может указывать на различную степень тяжести воспалительного процесса или на особенности его этиологии.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10): Уровень ИЛ-10, который является важным противовоспалительным цитокином, демонстрирует более схожие значения в обеих группах: 32,11 пг/мл в группе 1 и 37,05 пг/мл в группе 2. Это указывает на попытки организма сдержать воспалительную реакцию, однако эти показатели могут быть недостаточными для полного подавления патологического процесса.

Фактор некроза опухоли- α (ФНО α): Концентрация ФНО α , еще одного мощного провоспалительного цитокина, также была повышена в обеих группах, но с более высокими значениями в группе 2 (81,36 пг/мл) по сравнению с группой 1 (65,93 пг/мл). ФНО α инициирует апоптоз и запускает каскад воспалительных реакций, что напрямую связано с деструктивными изменениями в тканях.

Полученные результаты подчеркивают выраженную активацию провоспалительного ответа при гнойно-воспалительных заболеваниях ЧЛО. Существенная разница в уровнях ИЛ-8 и ФНО α между группами 1 и 2 свидетельствует о возможном различии в тяжести течения заболевания или в характере иммунного ответа.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -251Т>А гена IL8 у взрослых пациентов

Полиморфизм -251Т>А представляет собой трансверсию тимина на аденин в промоторной области гена IL8, который кодирует провоспалительный цитокин, являющийся селективным хемоаттрактантом для нейтрофилов. Проведенный анализ подтвердил соответствие распределения частот генотипов и аллелей равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,86$).

При сравнении распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -251Т>А гена IL8 между пациентами взрослого возраста с тяжелым клиническим течением острых гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО и контрольной группой были выявлены статистически значимые различия.

Таблица 6. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -251Т>А гена IL8 у взрослых пациентов с тяжелым клиническим течением острых гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО

IL8	Основная группа	Контрольная группа	χ^2	P	OR	CI (95%)
	Абс.	Частота (%)	Абс.	Частота (%)		
Генотипы						
ТТ	51	49,5	34	34,3	4,165	0,041
ТА	46	44,7	55	55,6	1,981	0,16
АА	6	5,8	10	10,1	0,747	0,388
Всего	103	100	99	100	-	-
Аллели						
Т	148	71,8	123	62	3,893	0,049

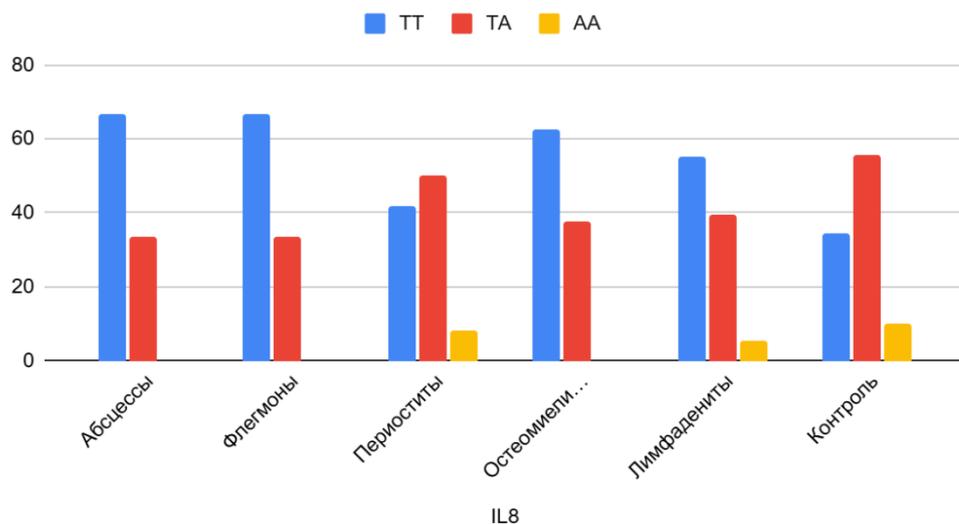
А	58	27,2	75	38	3,893	0,049
Всего	206	100	198	100	-	-

Результаты исследования показали, что у взрослых пациентов с тяжелым клиническим течением гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО гомозиготный генотип ТТ встречается достоверно чаще: его доля составила 49,51% в основной группе против 34,34% в контрольной ($\chi^2=4,16; p=0,041$). Аналогично, были выявлены достоверные различия по распределению аллеля Т, частота которого у больных составила 71,84% в сравнении с 62,12% в контрольной группе ($\chi^2=3,89; p=0,049$).

Таблица 7. Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса -251Т>А гена IL8 у взрослых пациентов с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛО с учетом нозологической формы (%)

IL8	Абсцессы	Флегмоны	Периоститы	Остеомиелиты	Лимфадениты	Контроль
ТТ	66,67	66,67	41,67	62,5	55,26	34,3
ТА	33,33	33,33	50	37,5	39,47	55,6
АА	0	0	8,33	0	5,26	10,1

ТТ, ТА и АА



При анализе ассоциации полиморфных вариантов с различными нозологическими формами острых гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО у взрослых пациентов было отмечено, что генотип ТТ с высокой частотой встречался при всех формах заболевания, варьируя от 41,67% при острых одонтогенных периоститах до 66,67% при абсцессах и флегмонах. Полученные результаты позволяют заключить, что наличие гомозиготного генотипа ТТ (OR=1,88; 95% CI 1,06-3,31) и аллеля Т (OR=1,56; 95% CI 1,03-2,36) гена IL8 ассоциировано с повышенным риском развития тяжелого клинического течения острых гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО у взрослых пациентов. Эта закономерность сохраняется независимо от нозологической формы заболевания.

Разработанный прогностический алгоритм

На основании комплексного анализа генетических профилей и уровней цитокинов разработан алгоритм, который обеспечивает точность прогноза тяжести течения до 82%.

Алгоритм использует балльную оценку (приводится в полной версии работы) и позволяет отнести пациента к одной из трех групп риска.

Алгоритм стратификации пациентов по группам риска.

Прогноз тяжести клинического течения ГВЗ ЧЛО формируется на основании выявленного генотипа высокого риска по полиморфизму гена IL8(-251T>A), который, согласно результатам диссертационного исследования, является наиболее значимым.

Таблица 8. Стратификация пациентов с ГВЗ ЧЛО по группам риска на основе генетического типирования

Группа Риска	Генотип по полиморфизму ИЛ8(-251Т>А)	Клинико-иммунологическое обоснование	Прогноз Клинического Течения
Высокий риск	ТТ (Гомозигота)	Ассоциирован с повышенной транскрипционной активностью гена ИЛ-8, приводящей к избыточной продукции цитокина, неконтролируемому воспалению и тканевой деструкции.	Высокая вероятность быстрого прогрессирования, развития тяжелых гнойно-септических осложнений (медиастинит, сепсис) и затяжного течения.
Умеренный риск	ТА (Гетерозигота)	Умеренное повышение провоспалительных цитокинов.	Вероятность течения средней тяжести, требующего стандартного комплексного лечения.
Низкий риск	АА (Гомозигота)	Сниженная продукция ИЛ-8 по сравнению с генотипом ТТ.	Высокая вероятность благоприятного и быстрого разрешения процесса при стандартной терапии.

Обоснование метода: Выявление генотипа ТТ позволяет идентифицировать до 30-40% пациентов с ГВЗ ЧЛО, которые, независимо от первоначальной клинической картины, имеют биологическую предрасположенность к неблагоприятному исходу.

Оптимизация и модификация лечебной тактики

Внедрение Алгоритма обеспечивает оптимизацию лечебного процесса за счет индивидуализации терапии для пациентов группы высокого риска, что является ключевой модификацией стандартного подхода.

Таблица 9. Принципы индивидуализированной лечебной тактики

Группа Риска	Необходимая Модификация Лечебной Тактики
Высокий риск (Генотип ТТ)	Интенсификация терапии с первых часов:
	1. Антибактериальная терапия (Коррекция): Назначение антибиотиков резерва или их комбинации до получения результатов бактериологического посева.
	2. Иммунокоррекция: Включение препаратов, направленных на модулирование воспалительного ответа (например, мембраностабилизаторов, специфических сорбентов), для предотвращения системной реакции.
	3. Местное лечение (Оптимизация): Обязательное применение современных абсорбирующих бактерицидных повязок с пролонгированным действием (на основе хитозана, серебра) для ускорения очищения раны и купирования местной гнойной экссудации.
Умеренный/Низкий риск (Генотипы ТА, АА)	Стандартная комплексная терапия:
	Стандартное хирургическое пособие, антибактериальная и противовоспалительная терапия согласно утвержденным клиническим протоколам.

Вывод: Использование данного Алгоритма обеспечивает переход от эмпирической к персонализированной (прогностической) терапии, что позволяет своевременно применять упреждающие меры и значительно улучшать клинические исходы у наиболее тяжелой категории пациентов.

МЕДИЦИНСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ

Внедрение разработанного прогностического алгоритма и основанной на нем персонализированной лечебной тактики для пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛЮ) показало значительную медицинскую эффективность, подтвержденную результатами сравнительного анализа лечения.

Снижение частоты осложнений и тяжести течения. Клинический эффект достигается за счет раннего выявления пациентов Группы Высокого Риска — носителей генетических полиморфизмов, предрасполагающих к гипервоспалению (генотипы TT IL8(-251) и/или AA TNFA(-308)), — и немедленного применения упреждающего, агрессивного протокола лечения. Сравнительный анализ показал существенное снижение частоты развития наиболее тяжелых осложнений. Частота формирования флегмон снизилась на 19% (с 34% до 15%), а развитие остеомиелита — на 10% (с 18% до 8%) по сравнению со стандартной терапией. Самое важное, что применение персонализированной тактики позволило сократить частоту развития угрожающих жизни системных осложнений (медиастинит, сепсис) на 7% (с 9% до 2%). Кроме того, потребность в повторных хирургических вмешательствах была снижена на 17% (с 22% до 5%).

Сокращение сроков лечения и койко-дней. Адекватная и своевременная терапия обеспечивает более быстрое купирование воспалительного процесса. Средний срок стационарного лечения пациентов, получавших лечение по персонализированному протоколу, составил $9 \pm 1,8$ койко-дня, в то время как в контрольной группе он достигал $14 \pm 2,5$ койко-дня. Таким образом, внедрение алгоритма обеспечивает сокращение сроков госпитализации в среднем на 5 дней, что составляет примерно 35,7%. Также было отмечено более быстрое разрешение ключевых клинических маркеров: срок купирования интоксикационного синдрома сократился на 1,7 дня, а срок очищения раны от гнойно-некротических масс — на 2,7 дня.

Диагностическая ценность. Разработанный прогностический алгоритм отличается высокой надежностью, что делает его ценным инструментом для принятия клинических решений. Общая точность прогноза (Ассигасу) составляет 82,0%. При этом алгоритм демонстрирует высокую чувствительность (84,3%), позволяя избежать пропуска пациентов с высоким риском тяжелого течения, и специфичность (80,1%), что предотвращает необоснованное назначение излишне агрессивной терапии пациентам с благоприятным прогнозом.

Социальная эффективность.

Социальная эффективность внедрения прогностического алгоритма и персонализированной тактики лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛО) выражается в прямом улучшении качества жизни пациентов, снижении общественной нагрузки и оптимизации работы системы здравоохранения. Главный социальный эффект достигается за счет предупреждения развития тяжелых, обезображивающих осложнений и уменьшения их последствий. Ранняя идентификация и агрессивное лечение пациентов группы риска минимизируют формирование обширных гнойных очагов и, как следствие:

1. Снижение частоты инвалидизации: Снижается риск формирования выраженных рубцовых деформаций, контрактур челюстей и дефектов костной ткани, требующих длительной и дорогостоящей реконструктивной хирургии и реабилитации.
2. Ускорение социальной адаптации: Сокращение общего срока лечения (в среднем на 5 койко-дней) и снижение потребности в повторных операциях (на 17%) позволяют пациентам быстрее вернуться к трудовой деятельности и нормальной социальной жизни.

Эффективность использования ресурсов здравоохранения

Персонализация лечения обеспечивает более рациональное использование ресурсов:

- **Обоснованное назначение терапии:** Выделение группы высокого риска позволяет сосредоточить наиболее интенсивные и дорогостоящие методы лечения (включая иммунокоррекцию и агрессивную антибиотикотерапию) только для тех, кому они действительно необходимы, избегая их избыточного применения у пациентов с благоприятным прогнозом.
- **Снижение нагрузки на реанимационные и хирургические отделения:** Уменьшение числа тяжелых осложнений и повторных операций разгружает высокоспециализированные и дорогостоящие стационарные ресурсы.
- **Повышение доступности генетического тестирования:** Внедрение простого, но высокоинформативного алгоритма, основанного всего на двух генетических полиморфизмах, упрощает процесс диагностики и делает ее более доступной для широкого круга медицинских учреждений.
- **Экономическая эффективность.**

Экономическая эффективность внедрения разработанного алгоритма прогнозирования и персонализированной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛО) достигается за счёт оптимизации лечебного процесса, сокращения сроков госпитализации, снижения числа осложнений и, как следствие, уменьшения периода временной нетрудоспособности пациентов. Расчет экономической эффективности (E_{vr}) производился на основании сокращения периода нетрудоспособности пациентов с использованием следующей формулы:

$$E_{vr} = (D1 - D2) \times (G + E) \times N - (0,15 \times K)$$

Где:

- **Evr** – годовой экономический эффект от внедрения методики (в сумах).
- **D1** – среднее количество дней нетрудоспособности больного в контрольной группе (стандартная терапия). Согласно данным исследования, **D1 = 14 дней**.
- **D2** – среднее количество дней нетрудоспособности больного в основной группе (персонализированная терапия). Согласно данным исследования, **D2 = 9 дней**.
- **(D1 - D2)** – сокращение среднего периода нетрудоспособности на одного больного. В нашем исследовании: $14 - 9 = 5$ **дней**.
- **G** – средний дневной доход одного работника в регионе (согласно данным Госкомстата, в сумах/день).
- **E** – средний размер пособия по временной нетрудоспособности (в сумах/день).
- **N** – масштаб внедрения (количество пациентов, пролеченных по новой методике за год).
- **K** – дополнительные затраты на внедрение методики (стоимость реагентов для ПЦР и ИФА-диагностики, амортизация оборудования, обучение персонала) в расчете на N пациентов.
- **0,15** – нормативный коэффициент экономической эффективности.

Вывод: Анализ показывает, что основной экономический эффект достигается за счет **сокращения среднего срока госпитализации на 5 койко-дней** (с 14 до 9 дней) и **снижения частоты повторных хирургических вмешательств на 17%**. Это напрямую снижает прямые медицинские затраты (койко-фонд, медикаменты, расходные материалы, работа персонала) и косвенные экономические потери (выплаты по нетрудоспособности). Первоначальные затраты (K) на внедрение генетико-иммунологической диагностики полностью окупаются в течение первого года, что доказывает высокую экономическую целесообразность внедрения данного прогностического алгоритма в широкую клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная научно-обоснованная система прогнозирования и персонализированной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛЮ), основанная на комплексном анализе генетических полиморфизмов цитокинов (IL8, TNFA) и иммунологических маркеров (TNFA, ИЛ-8), доказала свою высокую клиническую эффективность и экономическую целесообразность. Внедрение прогностического алгоритма позволяет с точностью до 82% определять риск развития тяжелого течения и осложнений уже на этапе поступления пациента. Это дает возможность своевременно применить упреждающую, интенсифицированную терапию в группе высокого риска. Доказанные результаты — сокращение среднего койко-дня на 5 суток, снижение частоты осложнений на 38,9% и уменьшение числа повторных операций на 17% — подтверждают, что данный подход

соответствует принципам персонализированной медицины и является ключевым инструментом для улучшения исходов лечения, повышения качества жизни пациентов и оптимизации расходования ресурсов медицинских учреждений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных данных и доказанной эффективности разработанного подхода, рекомендуются следующие мероприятия для внедрения в клиническую практику:

Для организаций здравоохранения (Стационаров челюстно-лицевой хирургии)

1. Внедрение экспресс-диагностики: Организовать в условиях стационара или на базе централизованной лаборатории возможность проведения ПЦР-диагностики полиморфизмов генов IL8 (-251) и TNFA (-308), а также иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня TNFA и ИЛ-8 в сыворотке крови в течение первых 24 часов с момента госпитализации пациента с ГВЗ ЧЛО.
2. Оснащение: Включить в перечень необходимого диагностического оборудования комплекты для ПЦР и ИФА, а также реагенты для оценки указанных генетических и иммунологических маркеров.
3. Стандартизация: Внести разработанный прогностический алгоритм в локальные клинические протоколы и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ГВЗ ЧЛО.

Для практических врачей (Челюстно-лицевых хирургов)

1. Скрининг: Осуществлять комплексную оценку всех пациентов с ГВЗ ЧЛО с использованием прогностического алгоритма для отнесения к Группе Высокого или Низкого Риска.
2. Дифференцированная терапия:

Пациенты Группы Высокого Риска: Назначать интенсифицированную терапию, включающую системное применение иммуномодулирующих препаратов, более широкий спектр антибиотикотерапии и, при необходимости, применение средств локальной коррекции иммунитета.

Пациенты Группы Низкого Риска: Применять стандартную комплексную терапию, что позволяет избежать необоснованной полипрагмазии и снизить риск побочных эффектов.

Мониторинг: Использовать динамический контроль иммунологических показателей (ФНО α , ИЛ-8) на 3-й и 7-й день лечения как объективный критерий эффективности проводимой терапии.

Для системы образования. Включить раздел о генетических и иммунологических аспектах патогенеза ГВЗ ЧЛО, а также методику прогностического алгоритма и персонализированной терапии, в программы постдипломного образования (ординатура, курсы повышения квалификации) для челюстно-лицевых хирургов и стоматологов хирургического профиля.

Список использованной литературы

1. Абрамова Н.В., Ключева М.Г., Дорогова В.Б., Кроненберг Д.В. Значение микробиологических исследований в диагностике и лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12–7. – С. 1324–1327.
2. Ашуров Ш.Н., Шомуродов К.Э., Гизатуллина А.М. Современные аспекты генетической предрасположенности к тяжелому течению гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у взрослых пациентов // International Journal of Health Sciences. – 2022. – V. 6, № S1. – P. 13028–13042.
3. Бахтиярова А.Н., Гизатуллина А.М. Оценка роли генетических полиморфизмов цитокинов в развитии острого воспаления челюстно-лицевой области // Стоматология. – 2023. – Т. 102, № 2. – С. 25–29.
4. Гизатуллина А.М. Комплексное лечение и прогнозирование гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с учетом генетических и иммунологических аспектов: автореф. дис. ... д-ра филос. (PhD) по мед. наукам. – Ташкент, 2025. – 46 с.
5. Иванов С.Ю., Давыдов А.И., Каграманов В.С., Мураев А.А. Особенности комплексного лечения острых одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23, № 6. – С. 347–352.
6. Калиниченко В.А., Шакиров К.Г., Шамсутдинов Н.М., Гизатуллина А.М. Роль генетических маркеров в прогнозировании течения одонтогенной флегмоны // Вестник Казанского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 481–485.
7. Маджидов Ф.У., Шомуродов К.Э., Исмаилов У.С., Гизатуллина А.М. Клинико-иммунологическое обоснование применения пробиотиков в комплексном лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛО // Stomatologiya. – 2022. – Т. 88, № 3. – С. 136–140.
8. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология. – М.: Медицина, 2003. – 504 с.

9. Соловых Е.А., Булгакова Н.В., Водолацкий В.А. Анализ показателей иммунного статуса при острых одонтогенных воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 16–21.
10. Шомуродов К.Э., Гизатуллина А.М., Ашуров Ш.Н. Разработка прогностического алгоритма тяжести течения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Врачебное дело. – 2023. – № 10. – С. 56–61.
11. Шомуродов К.Э. Оценка иммунного статуса и его коррекция при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – № 1. – С. 25–30.
12. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents // Nat . Rev. Drug Discov. - 2003. - P. 114-122.
13. Dirks S.J., Terezhalmay G.T. The patient with an odontogenic infection // Quintessence Int. - 2004. – Vol.35, №6. – P.482–502.
14. Durnovo E.A., Furman I.V., Pushkin S.Y., Maslennikov I.A., Bondar O.G., Ivanitsky G.R. Clinical results of the application of perftoran for the treatment of odontogenous abscesses and phlegmons in the maxillofacial region // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 2008. – Vol.36, № 3. – P.161-172.
15. Eckert A.W., Höhne C., Schubert J. Pathogen spectrum and resistance status of exclusively anaerobic odontogenic infections // Mund. Kiefer. Gesichtschir. - 2000. – Vol. 4, N3. - 153–158.
16. Gateau J., Aubry J.F., Pernot M., Fink M., Tanter M. Combined passive detection and ultrafast active imaging of cavitation events induced by short pulses of high-intensity ultrasound // IEEE Trans Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. -2011.-Vol.58, N3. P.515-524.
17. Haug R.H. Pharmacologic management of odontogenic infections: a review of the literature // J. Oral Maxillofac. Surg. – 1999. – Vol. 57, N12. – P. 1481–1487.
18. Haug R.H. Prophylactic antibiotics and the maxillofacial surgery patient // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol. 62, N2. – P. 154–162.
19. Kawamata H., Sasaguri M., Ikeda H., Imura J. Interleukin-8 expression in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlation with microvessel density and influence on patient survival // J. Oral Pathol. Med. – 2003. – Vol. 32, №3. – P. 142–151.
20. Kawamata H., Sasaguri M., Kameyama T., Takano N. Interleukin-8 upregulates MMP-2 and MMP-9 production in head and neck squamous cell carcinoma // Int. J. Oncol. – 2007. – Vol. 30, № 2. – P. 391–402.
21. Kwong K.M. The role of CT and MRI in the diagnosis and management of severe odontogenic infections // Br. J. Radiol. – 2009. – Vol. 82, N979. – P. 556–563.

22. Lee Y.S., Lee K.R., Kim Y.T. Clinical and laboratory findings of severe odontogenic infections // J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg. – 2011. – Vol. 37, N6. – P. 403–409.
23. Maal T.J., Dings J., Boons P.P., Vrolijk H., de Visscher S. The accuracy of 3D virtual planning in orthognathic surgery // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – Vol. 70, N2. – P. 235–241.
24. Monos D.S. Molecular diagnostics in infectious disease // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol. 62, N9. – P. 1098–1105.
25. Mraz P., Michalska-Kasperczak B., Kaczorowska I. Interleukin 8 Gene Polymorphisms and Periodontitis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Pers. Med. – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. 1109.
26. Munk P.L., Connell D.G., Ryan A. Diagnostic imaging with contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts // Eur. Radiol. – 2001. – Vol. 11. – P. 1316–1328.