



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99130** (13) **U**
(51) МПК
A61K 39/39 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 10765</p> <p>(22) Дата подання заявки: 02.10.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2015, Бюл.№ 10</p>	<p>(72) Винахідник(и): Ткачено Павло Іванович (UA), Весніна Людмила Едуардівна (UA), Доброскок Віталіна Олексіївна (UA), Мамонтова Тетяна Василівна (UA), Микитюк Марина Володимирівна (UA), Кайдашев Ігор Петрович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36024 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ОДОНТОГЕННОГО ОСТЕОМІЄЛІТУ ТІЛА НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ДІТЕЙ З ЗАЛУЧЕННЯМ ДО СКЛАДУ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПОЛІОКСИДОНІУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування гострого одонтогенного остеомієліту тіла нижньої щелепи у дітей включає забір та лабораторне дослідження ротової рідини та периферичної крові, призначення комплексної терапії. Додатково до складу комплексного лікування вводять призначення імуномодулятора поліоксидонію внутрішньовенно крапельно щоденно протягом перших 3-4 діб в розрахунку 0,1 мг/кг у складі інфузійної терапії, з наступним переходом на внутрішньом'язове введення препарату курсом 7-10 ін'єкцій. Імунну відповідь визначають за рівнем концентрації прозапальних (IL-1 β , IL-6, IL-8) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів в ротовій рідині та периферичній крові.

UA 99130 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до стоматології, хірургічної стоматології.

Лікування гострих запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки на сучасному етапі розвитку медицини є складною проблемою і далекою від свого вирішення. Це пояснюється зростанням їх числа, збільшенням кількості випадків атипового та тяжкого перебігу захворювання з поширенням процесу на кілька анатомічних областей, розвитком ускладнень, які загрожують життю пацієнтів та призводять до хронізації процесу (Баситханова Э.И. Профилактика послеоперационных воспалительных осложнений у больных с патологией челюстно-лицевой области / Э.И. Баситханова // Стоматология. - 2005. - № 2. - С. 50-51.).

Інколи основні труднощі в проблемі їх лікування проявляються вже на догоспітальному етапі і пов'язані вони із несвоєчасним зверненням за допомогою або з діагностичними помилками, в необ'єктивній оцінці тяжкості перебігу захворювання, використанні нераціонального комплексу лікувальних заходів та в недостатньому контролі за його ефективністю (Анохина И.В. Гематологические показатели у детей с лимфаденитом лица и шеи / И.В. Анохина, А.С. Забелин, Л.В. Макаренко // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2010. - № 2. - С. 18-20. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. - Киев: Червона Рута - Туре. - 2002. - С. 314-324).

У дитячому віці реактивність організму знаходиться на високому рівні, тому розвиток гнійно-запальних процесів є частим ускладненням різних інфекційних захворювань. Найчастішою локалізацією цих процесів є щелепно-лицева ділянка.

Відомі способи лікування запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки у дітей шляхом комплексної терапії, що включають розтин гнійника і окисну терапію (Куралин А.С. и др. Эффективность применения гипербарической оксигенации при различных формах воспалительного процесса в челюстно-лицевой области // Стоматология. -1993. - № 2. - с. 30-32), застосування терапії препаратом групи коректорів метаболізму кісткової і хрящової тканини - бісфосфонатів - памідронату (Roderick M., Shah R., Finn A., Ramanan A.V. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging // Rheumatology (Oxford). - 2014 Jun 4. - Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24899664>).

Найбільш близьким до запропонованої корисної моделі є спосіб лікування запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки у дітей, який здійснюють шляхом розтину гнійника та призначення комплексної терапії, до складу якої входить призначення антибактеріальних, дезінтоксикаційних та гіпосенсибілізуючих препаратів з додатковим застосуванням імуномодулятора ронколейкіна (Пат. 31255 Україна, МПК (2006) А61К 39/39. Спосіб комплексного лікування хворих на остеомієліт щелеп / Маланчук В.О.; заявник і патентовласник Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. - № 200801097; заявл. 30.01.2008; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6).

Недоліками відомого способу є тривале лікування, недостатня клінічна ефективність та відсутність дослідження змін імунної системи з урахуванням складових компонентів цитокінового профілю як на місцевому, так і на загальному рівнях.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб лікування гострого одонтогенного остеомієліту тіла нижньої щелепи у дітей з залученням до складу комплексної терапії поліоксидонію, шляхом удосконалення відомого, досягти підвищення ефективності комплексного лікування дітей при даному захворюванні та інформативності оцінки стану імунної системи на локальному та системному рівнях.

Поставлену задачу вирішують шляхом створення способу лікування гострого одонтогенного остеомієліту тіла нижньої щелепи у дітей з залученням до складу комплексної терапії поліоксидонію, що включає стандартизоване суб'єктивне та об'єктивне обстеження стану ротової порожнини пацієнта, забір та лабораторне дослідження ротової рідини та периферичної крові, призначення комплексної терапії, в якому, згідно з корисною моделлю, до складу комплексного лікування вводять імуномодулятор поліоксидоній та визначають рівень прозапальних та протизапальних цитокінів в ротовій рідині і периферичній крові.

Запропонований спосіб лікування передбачає проведення комплексного лікування дітей з гострим одонтогенним остеомієлітом щелепно-лицевої ділянки за рахунок включення до його складу імуномодулятора цитокінового ряду поліоксидонію.

Визначення прозапальної та протизапальної відповіді проводять шляхом визначення рівня прозапальних (IL-1 β , IL-6, IL-8) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів в ротовій рідині та периферичній крові відповідно до протоколів фірми виробника за допомогою імуноферментного аналізу (ЗАО "Цитокін", Санкт-Петербург, Росія).

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином.

Спочатку виконують стандартизоване суб'єктивне та об'єктивне обстеження пацієнта, загальноприйняте клінічне обстеження ротової порожнини, призначається запропоноване лікування. Ротова рідина та периферична кров збираються до початку (на час госпіталізації) та після закінчення лікування (на час одужання) в об'ємі по 3 мл відповідно, центрифугуються при 5 3000 об/хв. та зберігаються у морозильній камері до подальшого дослідження.

Дітям з гострими одонтогенним остеомієлітом щелепно-лицевої ділянки призначають стандартне лікування з включення до його складу імуномодулятора цитокинового ряду поліоксидонію (внутрішньовенно крапельно щоденно протягом перших 3-4 діб в розрахунок 0,1 мг/кг у складі інфузійної терапії (розчиняють в 150,0-200,0 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, реополіглюкіну, в 5,0 % розчині глюкози), з наступним переходом на внутрішньом'язове введення препарату курсом 7-10 ін'єкцій).

Визначення рівня концентрації IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10 проводять у ротовій рідині та сироватці крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу. На першій стадії аналізу в лунку полістирольного планшета, на дно якого нанесені відповідні моноклональні антитіла до IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 або IL-10, вносять досліджувані та контрольні зразки, які потім інкубують. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 та IL-10, що знаходяться в зразках, зв'язуються з імобілізованими антитілами. Матеріал, що не зв'язався, видаляється відмивкою. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 та IL-10, що зв'язалися, взаємодіють при інкубації з кон'югатом № 1 (біотинільовані антитіла до IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 та IL-10 людини). Кон'югат № 1, що не зв'язався видаляється відмивкою. На третій стадії зв'язаний кон'югат № 1 взаємодіє при інкубації з кон'югатом № 2 (стрептавідин з пероксидазою хрому). Після третьої відмивки кількість зв'язаного кон'югата № 2 визначають за розвитком кольорової реакції між субстратом пероксидази хрому - пероксидом водню і хромогеном - тетраметилбензидином. Реакцію зупиняють додаванням розчину стоп-реагенту (концентрована соляна кислота) і вимірюють оптичну щільність розчинів в лунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна концентрації IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 та IL-10, що міститься в зразку.

Запропонований спосіб дозволяє за допомогою введення до складу комплексної терапії поліоксидонію покращити ефективність лікування та прискорити термін одужання дітей з гострими одонтогенним остеомієлітом щелепно-лицевої ділянки, визначення рівня концентрації цитокінів в ротовій рідині дозволяє оцінити стан локального імунітету порожнини рота та визначення рівня концентрації цитокінів в периферичній крові - оцінити стан імунітету на системному рівні.

Технічний результат досягають завдяки проведенню комплексного лікування з додатковим введенням поліоксидонію за запропонованою схемою, визначення рівня концентрації цитокінів за допомогою "сендвіч"-варіанта твердофазного імуноферментного аналізу.

Приклад: Хвора В., 8 років, госпіталізована в хірургічне відділення Полтавської міської клінічної лікарні 14.01.13 р. з діагнозом гострий одонтогенний остеомієліт тіла нижньої щелепи справа.

Скарги батьків при зверненні стосувалися погіршення загального стану дитини, підвищення температури тіла до 39,5 °С, наявності припухлості і вираженої больової симптоматики в ділянці тіла нижньої щелепи справа, утруднене та болісне відкривання рота.

Захворіла 10.01.13 р., коли виник біль в зубі на нижній щелепі справа, який посилювався при жуванні та змиканні зубних рядів. Через день звернулися до лікаря стоматолога за допомогою, який встановив діагноз: загострення хронічного періодонтиту 46, і провів відповідні терапевтичні маніпуляції. Однак біль не вщухав і з'явилася припухлість в ділянці правої щоки, яка швидко наростала. Звернулися знову за допомогою і 46 зуб та поруч розташований рухомий 85 було видалено, але через добу загальний стан дитини значно погіршився, температура тіла підвищилася. Направлені на госпіталізацію з центральної районної лікарні.

При огляді стан дитини середньої тяжкості, температура тіла 38,9 °С, прослідковується виражена асиметрія обличчя за рахунок припухлості м'яких тканин в піднижньощелепній, підпідборідній, щічній ділянках і позадущелепній ямці та в області проекції нижнього полюсу жувального м'яза з колатеральним набряком. Шкірні покриви над ними напружені, незначно гіперемовані, флуктуація визначається тільки в піднижньощелепній ділянці.

Відкривання рота болісне, обмежене до 0,7 см, з рота гнилісний запах. В порожнині рота наявна незначна кількість пінистої, в'язкої ротової рідини, видимі слизові оболонки погано зволожені.

Лунка 46 пуста, гнійні виділення, незначно виступає жувальна поверхня 45, навколо якої розташований вінчик грануляційної тканини, визначається симптом Венсана. Для візуального огляду, у зв'язку з обмеженням відкривання рота, доступна для огляду тільки перехідна складка, яка згладжена, гіперемована, наявний симптом флуктуації. На рентгенологічному

знімку від 14.01.13 р. прослідковується зниження щільності кісткової тканини в ділянці коренів вилученого 46 та розширення щілинного простору навколо коронки 45 зуба.

Встановлено клінічний діагноз: гострий одонтогенний остеомієліт тіла нижньої щелепи справа, остеофлегмона піднижньощелепної, підпідборідної ділянки та позадущелепної ямки.

5 Дитину госпіталізовано.

Таблица 1

Рівень прозапальних та протизапальних інтерлейкінів в ротовій рідині та сироватці крові хворої В., 8 років (пг/мл)

Показник (пг/мл)	Ротова рідина		Сироватка крові	
	на час госпіталізації	на час одужання	на час госпіталізації	на час одужання
IL*-1(3)	191,8	144,2	16,8	6,02
IL-4	2,7	5,51	7,7	3,18
IL-6	12,6	4,01	11,9	6,55
IL-8	18,5	6,28	4,2	2,12
IL-10	1,1	1,81	1,01	1,41

IL* - інтерлейкін

10 Запропонованим способом було проведено лікування 10 хворих з гострим одонтогенним остеомієлітом тіла нижньої щелепи віком від 7 до 12 років. Контрольну групу склали 10 практично здорових дітей того ж віку.

В ході дослідження отримані наступні результати (табл. 2, 3): на час клінічного одужання в ротовій рідині дітей, що додатково отримували поліоксидоній, виявили нормалізацію вмісту інтерлейкінів прозапальної групи IL-1 β і IL-8 крім IL-6, який залишався вищим в 1,3 разу.

15 При цьому, зміни протизапальних інтерлейкінів в ротовій рідині дітей мали різнонаправлену спрямованість - рівень IL-4 знизився в 1,3 разу, а IL-10 підвищився в 1,2 разу, однак він так і не досяг контрольних значень.

20 В порівняльному аспекті це виглядало наступним чином: в групі дітей, що отримували комплексне лікування з доповненням поліоксидонієм, рівні прозапальних інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-8 знизились в 1,2; 1,5 і 1,7 разів, відповідно, а показники протизапального IL-4 підвищилися в 2,2 разу при незначних змінах рівня концентрації IL-10.

В периферичній крові після комплексного лікування з додаванням поліоксидонію відбулася тільки нормалізація IL-1 β . Рівні ж IL-6 та IL-8 підвищилися в 1,3 разу на відміну від контрольних величин при зменшенні протизапального IL-4 в 1,2 разу і паралельному підвищенні IL-10 в 1,3 разу.

25

Таблица 2

Рівень прозапальних і протизапальних інтерлейкінів в ротовій рідині (M \pm σ)

Показник (пг/мл)	Контрольна група (n=10)	Хворі			
		Лікування за	протоколом	Лікування за протоколом з доповненням	
		на час госпіталізації (n=8)	на час одужання (n=8)	на час госпіталізації (n=10)	на час одужання (n=10)
IL-1 β	142,86 \pm 7,06	195,38 \pm 10,07 p ₁ <0,05	172,40 \pm 4,57 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	189,25 \pm 8,28 p ₁ <0,05	146,27 \pm 6,49 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
IL-4	5,49 \pm 0,41	2,56 \pm 0,31 p ₁ <0,05	3,66 \pm 0,32 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	2,41 \pm 0,21 p ₁ <0,05	5,65 \pm 0,29 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
IL-6	3,16 \pm 0,68	12,28 \pm 0,87 p ₁ < 0,05	9,03 \pm 0,49 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	12,22 \pm 0,49 p ₁ <0,05	4,03 \pm 0,23 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Таблиця 2

Рівень прозапальних і протизапальних інтерлейкінів в ротовій рідині (M±σ)

					p ₄ <0,05
IL-8	5,77±0,67	18,84±0,43 p ₁ <0,05	10,43±0,53 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	18,36±0,42 p ₁ <0,05	6,01±0,41 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
EL-10	2,24±0,18	1,23±0,10 p ₁ <0,05	1,76±0,14 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	1,19±0,14 p ₁ <0,05	1,82±0,10 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ >0,05

Примітки:

p₁ - вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації.

p₂ - вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час одужання.

p₃ - вірогідність різниці між показниками у хворих на час госпіталізації та на час одужання.

p₄ - вірогідність різниці між показниками у хворих на час одужання при за протоколом і лікуванні за протоколом з доповненням

Таблиця 3

Рівень прозапальних і протизапальних і інтерлейкінів в сироватці крові (M±σ)

Показник (пг/мл)	Контрольна група (n=10)	Хворі			
		Лікування за протоколом		Лікування за протоколом з доповненням	
		на час госпіталізації (n=8)	на час одужання (n=8)	на час госпіталізації (n=10)	на час одужання (n=10)
IL-1β	5,78±0,15	15,31±0,18 p ₁ <0,05	10,39±0,22 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	15,22±0,15 p ₁ <0,05	5,99±0,15 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
IL-4	2,71±0,15	7,84±0,16 p ₁ <0,05	4,85±0,12 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	7,95±0,23 p ₁ <0,05	3,15±0,16 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
IL-6	5,15±0,16	12,35±0,14 p ₁ <0,05	8,36±0,31 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	11,96±0,19 p ₁ <0,05	6,64±0,18 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
IL-8	1,62±0,10	4,24±0,20 p ₁ <0,05	2,91±0,16 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	4,37±0,22 p ₁ <0,05	2,05±0,18 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
IL-10	1,91±0,12	1,02±0,02 p ₁ <0,05	1,31±0,03 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	1,03±0,02 p ₁ <0,05	1,46±0,02 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05

Примітки:

p₁ - вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації.

p₂ - вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час одужання.

p₃ - вірогідність різниці між показниками у хворих на час госпіталізації та на час одужання.

p₄ - вірогідність різниці між показниками у хворих на час одужання при за протоколом і лікуванні за протоколом з доповненням

При порівнянні показників цитокінів групи хворих, що лікувались за протоколом з додаванням поліоксидонію, з показниками групи хворих, що лікувались за стандартним протоколом, встановлено суттєве зниження концентрації прозапальних інтерлейкінів в разі застосування імуномодулятора. Зокрема, IL-1 β в 1,7; IL-6 в 1,3; IL-8 в 1,4 разів. Протизапальний IL-4 знизився в 1,5 разу, а IL-10 цієї ж групи підвищився в 1,1 разу.

Позитивний результат заявленого способу полягає у підвищенні ефективності лікування та покращенні реактивності імунної системи дитячого організму при застосуванні поліоксидонію у складі комплексного лікування дітей з гострим одонтогенним остеомієлітом, про що свідчить стабілізація загальносоматичного стану дітей та нормалізація показників цитокінового профілю, як в ротовій рідині, так і в сироватці крові. Запропоноване лікування з введенням до стандартної комплексу поліоксидонію дозволяє зменшити частоту рецидивів, а саме тривалість гноетечі, больовий симптом, стабілізувати температурний процес, покращити загальний стан хворих, що запобігає прогресуванню захворювання та подальшому виникненню ускладнень. Використання запропонованого способу приводить до створення можливостей виявлення активних етіопатогенетичних факторів розвитку захворювання в кожному конкретному випадку.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування гострого одонтогенного остеомієліту тіла нижньої щелепи у дітей з залученням до складу комплексної терапії поліоксидонію, що включає забір та лабораторне дослідження ротової рідини та периферичної крові, призначення комплексної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково до складу комплексного лікування вводять призначення імуномодулятора поліоксидонію внутрішньовенно крапельно щоденно протягом перших 3-4 діб в розрахунку 0,1 мг/кг у складі інфузійної терапії (розчиняють в 150,0-200,0 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, реополіглюкіну, в 5,0 % розчині глюкози), з наступним переходом на внутрішньом'язове введення препарату курсом 7-10 ін'єкцій, а імунну відповідь визначають за рівнем концентрації прозапальних (IL-1 β , IL-6, IL-8) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів в ротовій рідині та периферичній крові.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601