



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107034** (13) **U**  
(51) МПК  
**A61K 39/39** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2015 05363</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>02.06.2015</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.05.2016</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.05.2016, Бюл.№ 10</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Ткаченко Павло Іванович (UA), Весніна Людмила Едуардівна (UA), Мамонтова Тетяна Василівна (UA), Микитюк Марина Володимирівна (UA), Доброскок Віталіна Олексіївна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНЬСКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)</b></p>
--	--

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ГНІЙНОГО ЛІМФАДЕНІТУ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У ДІТЕЙ З ВКЛЮЧЕННЯМ ІМУНОМОДУЛЯТОРА ПОЛІОКСИДОНІЮ ДО СКЛАДУ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування гострого гнійного лімфаденіту щелепно-лицевої ділянки у дітей з включенням імуномодулятора поліоксидонію до складу комплексної терапії включає стандартизоване суб'єктивне та об'єктивне обстеження стану ротової порожнини пацієнта, забір та лабораторне дослідження ротової рідини та периферичної крові, призначення комплексної терапії. Додатково до складу комплексного лікування пропонується імуномодулятор поліоксидоній, який вводять внутрішньом'язово в дозі 0,1 мг/кг маси тіла через день, курсом 4-5 ін'єкцій. Імунну відповідь визначають за рівнем концентрації прозапальних (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів в ротовій рідині та периферичній крові.

**UA 107034 U**



Запропонований спосіб належить до галузі медицини, а саме до хірургічної стоматології.

В останні роки відзначається значне збільшення кількості дітей з гострими запальними процесами щелепно-лищевої ділянки, що обумовлено зростанням патогенних властивостей мікроорганізмів, появою значної кількості їх поліантибіотикорезистентних штамів, підвищенням рівня сенсibiliзації, інтоксикацією продуктами життєдіяльності мікрофлори та деструктованими тканинами, пригніченням механізмів неспецифічного захисту організму (Зеленский В.А. и соавт., 2008; Малаховская А.А. и соавт., 2010; Ткаченко П.І. і співавт., 2011; Tan Y., 2011).

Відомі способи лікування запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки у дітей шляхом проведення комплексу терапевтичних заходів, що включають розтин гнійника і окисну терапію (Курарин А.С. и др. Эффективность применения гипербарической оксигенации при различных формах воспалительного процесса в челюстно-лицевой области / А.С. Курарин и др. // Стоматология. - 1993. - № 2. - С. 30-32), застосування препарату Тамеріт (Ахмедов Г.Д. Влияние на цитокиновый статус антибактериальной и иммуномодулирующей терапии инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств в полости рта / Г.Д. Ахмедов, Т.В. Царёва // Стоматология. - 2011. - № 4. - С. 13-15), введення препарату контрикалу, розведеного в 2 мл 0,9 % фізіологічного розчину (10000 АТрЕ) підшкірно (Патент 40576 України, МПК А61К 38/55. Спосіб лікування хронічного інтрагладулярного лімфаденіту привушної слинної залози / Маланчук В.О., Перерва В.В., Мамонов Р.О.; заявник та патентовласник Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. - № u200900422; заявл. 10.04.2009; опубл. 21.01.2009, Бюл. № 7), препарату ронколейкін (Латюшина Л.С. Клинико-иммунологическая оценка локальной иммунокоррекции ронколейкином в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Л.С. Латюшина // Вестник новых медицинских технологий. - 2008. - Т. 29, № 2. - С. 182-185). Всі ці способи, в основному, засновані на розтині гнійника, протизапальній і/або антибактеріальній діях, поєднанні загальної та місцевої терапії, або ж застосуванні препаратів, що володіють вибірковою дією на окремі ланки імунної системи (Сашкина Т.И., 2008; Сторожева М.В., 2008; Свидло О.А... 2012). Але в деяких випадках навіть при зменшенні загальних симптомів запалення не досягається зникнення вогнища, а запалення переходить в хронічну форму, не враховується загальний вплив на клітинну і гуморальну ланки імунної системи, зводиться до мінімуму облік побічної дії препаратів (Персин Л.С. и соавт., 2003; Минаев С.В. и соавт., 2009; Рузин Г.П. и соавт., 2012; Wei J.L. Et all., 2008).

Найбільш близьким до запропонованої корисної моделі є спосіб лікування запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лищевої 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 Лікопід (Минаев С.В. Оптимизация программы лечения детей с острыми неспецифическими лимфаденитами / С.В. Минаев, И.В. Винярская, В.В. Цуциева, Н.В. Минаева // Вопросы практической педиатрии. - 2010. - Т.5. - № 5. - С. 27-30).

Недоліками відомого способу є відсутність дослідження імунного статусу дітей за змінами у цитокиновому профілі на місцевому та загальному рівнях, тривалість лікування, нестійкий протизапальний та імуномодулюючий результати.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає в загально-клінічному стоматологічному та лабораторному обстеженні, розтині гнійника та дослідженні стану імунної системи дитини на місцевому та загальному рівнях шляхом визначення показників цитокинового профілю у ротовій рідині та сироватці крові, підвищення імунологічної реактивності організму та прискорення стійкого зменшення гострого гнійною запалення при лімфаденіті щелепно-лищевої ділянки.

Технічний результат від вирішення задачі - підвищення якості діагностики імунної системи та досягнення підвищення імунологічної реактивності дитячого організму, прискорення клінічного одужання та зниження частоти рецидивів при гострому гнійному лімфаденіті щелепно-лищевої ділянки у дітей.

Поставлену задачу вирішують шляхом створення способу лікування гострого гнійного лімфаденіту щелепно-лищевої ділянки у дітей з залученням до складу комплексної терапії поліоксидоню, 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, яка згідно корисної моделі відрізняється тим, що до складу комплексного лікування вводять імуномодулятор поліоксидоній, рівень прозапальних та протизапальних цитокинів визначають в ротовій рідині та периферичній крові.

Запропонований спосіб лікування передбачає проведення комплексного лікування дітей з гострим гнійним лімфаденітом щелепно-лищевої ділянки за рахунок включення до його складу

імуномодулятора поліоксидонію, який вводиться внутрішньом'язово в дозі 0,1 мг/кг маси тіла через день, курсом 4-5 ін'єкцій.

Визначення прозапальної та протизапальної відповіді проводять шляхом вимірювання рівня прозапальних (інтерлейкінів (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів в ротовій рідині та периферичній крові відповідно до протоколів фірми виробника імуноферментним аналізом (ЗАО "Цитокін", Санкт-Петербург, Росія).

Спосіб, що пропонується, здійснюють наступним чином:

Спочатку виконують стандартизоване суб'єктивне, об'єктивне та клінічне обстеження ротової порожнини пацієнта, призначається запропоноване лікування. У пацієнтів забір ротової рідини та периферичної крові проводять до початку (на час госпіталізації) та після закінчення лікування (на час одужання) натщесерце.

Дітям з гострим гнійним лімфаденітом щелепно-лицевої ділянки призначають стандартне лікування з включенням до його складу імуномодулятора цитокінового ряду поліоксидонію, який вводиться внутрішньом'язово в дозі 0,1 мг/кг маси тіла через день, курсом 4-5 ін'єкцій.

Визначення рівня концентрації IL-1 $\beta$ , 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 планшету, на дно якого нанесені відповідні моноклональні антитіла до IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-4 та IL-10, вносять досліджувані (ротова рідина або сироватка) та контрольні зразки, які потім інкубують. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-4 та IL-10, що знаходяться в зразках зв'язуються з іммобілізованими антитілами. Матеріал, що не зв'язався видаляється відмивкою. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-4 та IL-10, що зв'язалися, взаємодіють при інкубації з кон'югатом № 1 (біотинильовані антитіла до IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-4 та IL-10). 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 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-4 та IL-10, що міститься в зразку.

Запропонований спосіб дозволяє за допомогою введення до складу комплексної терапії поліоксидонію досягти стійкого зменшення гострого гнійного запалення, покращити ефективність лікування та прискорити термін одужання дітей з гострим гнійним лімфаденітом щелепно-лицевої ділянки, визначення концентрації цитокінів в ротовій рідині дозволяє оцінити стан імунітету на локальному рівні в ротовій порожнині та встановлення концентрації цитокінів в периферичній крові - оцінити стан імунітету на системному рівні.

Приклад

Хвора А., 11 років, історія хвороби № 9012, госпіталізована в ургентне хірургічне відділення Полтавської міської дитячої клінічної лікарні 28.09.2012 р. з діагнозом гострий гнійний піднижньощелепний лімфаденіт справа.

Скарги при зверненні на погіршення загального самопочуття, млявість, підвищення температури тіла до 38 °С, біль і припухлість в піднижньощелепній ділянці справа.

Захворіла гостро 26.09.2012 р. на фоні повного благополуччя, розпочалося з появи припухлості і болі в піднижньощелепній ділянці, що поступово наростали. Лікувалася рідними в домашніх умовах шляхом накладання горілчаних компресів. У зв'язку з погіршенням загального стану звернулись до дільничного педіатра, який і направив на госпіталізацію.

Загальний стан дитини задовільний, активний, температура тіла 37,7 °С. Візуально визначається незначна асиметрія обличчя за рахунок припухлості м'яких тканин в піднижньощелепній ділянці справа. Шкірні покриви без змін, незначно напружені, відкривання рота і рух голови обмежені і супроводжуються посиленням болі. Пальпаторно визначається наявність щільного болісного інфільтрату без чітких меж розміром 3×4 см. Колатеральний набряк поширюється на щічну і підпідборідну ділянки. Визначається симптом флюктуації. В порожнині рота достатня кількість пінистої ротової рідини, видима слизова оболонка звичайного забарвлення, помірно зволожена.

Встановлено клінічний діагноз: гострий гнійний лімфаденіт піднижньощелепної ділянки справа. Дитину госпіталізовано. Призначено стандартне лікування з включенням до його складу імуномодулятора поліоксидонію, який вводився внутрішньом'язово в дозі 0,1 мг/кг маси тіла через день, курсом 4-5 ін'єкцій. Результат: після запропонованого лікування досягнуто підвищення імунологічної реактивності організму дитини, про що свідчать дані рівня про- та протизапальних цитокінів в ротовій рідині та сироватці крові хворої (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень прозапальних та протизапальних інтерлейкінів в ротовій рідині та сироватці крові хворої А., 11 років (пг/мл)

Показник (пг/мл)	Ротова рідина		Сироватка крові	
	на час госпіталізації	на час одужання	на час госпіталізації	на час одужання
IL-1 $\beta$	163,2	143,8	11,2	5,8
IL-4	3,7	5,3	3,7	2,8
IL-6	8,7	3,2	8,5	5,3
IL-8	14,3	5,8	3,2	1,7
IL-10	1,9	2,0	1,3	2,0

Примітки (тут і в табл. 2, 3): IL - інтерлейкін

$p_1$  - вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час госпіталізації.

$p_2$  - вірогідність різниці між показниками контрольної групи і хворими на час одужання.

$p_3$  - вірогідність різниці між показниками у хворих на час госпіталізації та на час одужання.

$p_4$  - вірогідність різниці між показниками у хворих на час одужання при лікуванні за протоколом і за протоколом з доповненням.

Запропонованим способом було проведено лікування 10 хворих на гострий гнійний лімфаденіт щелепно-лицевої ділянки віком від 7 до 12 років. Контрольну групу склали 10 практично здорових дітей того ж віку.

5 Встановлено (табл. 2), що в ротовій рідині на час виписки рівні IL-1 $\beta$ ; IL-4; IL-8; IL-10 практично не відрізнялись від показників контрольної групи дітей. Виключення становив IL-6, який залишався вищим в 1,2 разу. Слід зауважити, що в порівнянні з хворими, що лікувались за протоколом, в цій групі вміст IL-1 $\beta$  і IL-10 нормалізувався, рівні IL-4, IL-6 знизилися в 1,2, IL-8 в 1,7 разу, відповідно.

10

Таблиця 2

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

Показник (пг/мл)	Контрольна група (n=10)	Хворі			
		Лікування за протоколом		Лікування за протоколом з доповненням	
		на час госпіталізації (n=10)	на час одужання (n=10)	на час госпіталізації (n=10)	на час одужання (n=10)
IL-1 $\beta$	142,86 $\pm$ 7,06	165,88 $\pm$ 4,12 $p_1 < 0,05$	149,91 $\pm$ 5,9 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	164,75 $\pm$ 3,67 $p_1 < 0,05$	144,48 $\pm$ 5,81 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
IL-4	5,49 $\pm$ 0,41	4,27 $\pm$ 0,51 $p_1 < 0,05$	4,72 $\pm$ 0,65 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	4,02 $\pm$ 0,35 $p_1 < 0,05$	5,67 $\pm$ 0,38 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
IL-6	3,16 $\pm$ 0,68	9,06 $\pm$ 0,66 $p_1 < 0,05$	6,23 $\pm$ 1,10 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	8,72 $\pm$ 0,27 $p_1 < 0,05$	3,77 $\pm$ 0,42 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
IL-8	5,77 $\pm$ 0,67	13,74 $\pm$ 0,74 $p_1 < 0,05$	10,37 $\pm$ 0,64 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	13,36 $\pm$ 0,46 $p_1 < 0,05$	5,99 $\pm$ 0,47 $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$
IL-10	2,24 $\pm$ 0,18	1,70 $\pm$ 0,15 $p_1 < 0,05$	1,92 $\pm$ 0,10 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	1,64 $\pm$ 0,20 $p_1 < 0,05$	2,18 $\pm$ 0,12 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$

Стосовно вмісту інтерлейкінів в сироватці крові, на час клінічного одужання картина була наступна - інтерлейкіни IL-1 $\beta$ , IL-4 і IL-10 досягали контрольних величин, а прозапальні цитокіни IL-6 і IL-8 так і залишались підвищеними в 1,2 рази (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень прозапальних і протизапальних інтерлейкінів в сироватці крові (M $\pm$  $\sigma$ )

Показник (пг/мл)	Контрольна група (n=10)	Хворі			
		Лікування за протоколом		Лікування за протоколом з доповненням	
		на час госпіталізації (n=10)	на час одужання (n=10)	на час госпіталізації (n=10)	на час одужання (n=10)
IL-1 $\beta$	5,78 $\pm$ 0,15	11,31 $\pm$ 0,10 p <sub>1</sub> < 0,05	8,19 $\pm$ 0,14 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	11,46 $\pm$ 0,25 p <sub>1</sub> < 0,05	6,02 $\pm$ 0,17 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>4</sub> < 0,05
IL-4	2,71 $\pm$ 0,15	3,77 $\pm$ 0,09 p <sub>1</sub> < 0,05	3,17 $\pm$ 0,13 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	3,65 $\pm$ 0,22 p <sub>1</sub> < 0,05	2,84 $\pm$ 0,11 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>4</sub> < 0,05
IL-6	5,15 $\pm$ 0,16	8,35 $\pm$ 0,14 p <sub>1</sub> < 0,05	6,79 $\pm$ 0,10 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	8,26 $\pm$ 0,25 p <sub>1</sub> < 0,05	6,21 $\pm$ 0,14 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>4</sub> < 0,05
IL-8	1,62 $\pm$ 0,10	2,82 $\pm$ 0,12 p <sub>1</sub> < 0,05	2,34 $\pm$ 0,11 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	2,78 $\pm$ 0,06 p <sub>1</sub> < 0,05	1,92 $\pm$ 0,13 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>4</sub> < 0,05
IL-10	1,91 $\pm$ 0,12	1,20 $\pm$ 0,01 p <sub>1</sub> < 0,05	1,42 $\pm$ 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	1,19 $\pm$ 0,03 p <sub>1</sub> < 0,05	1,82 $\pm$ 0,04 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>4</sub> < 0,05

5

При співставленні рівнів інтерлейкінів в групах спостереження встановлено, що запропонований обсяг лікувальних заходів з включенням поліоксидонію до складу комплексної терапії дозволив поліпшити ситуацію і концентрація прозапальних IL-1 $\beta$ ; IL-6; IL-8 була нижчою в 1,3; 1,1; 1,2 рази відповідно. Рівень же протизапальних IL-4 і IL-10 став нижчим в 1,1 і 1,2 рази відповідно.

10

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 гнійним лімфаденітом, про що свідчить стабілізація загальносоматичного стану дітей та нормалізація показників цитокинового 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 гігієнічний стан порожнини рота та загальний стан хворих, що запобігає прогресуванню захворювання та подальшому виникненню ускладнень. Використання запропонованого способу створює можливості виявлення активних етіопатогенетичних факторів розвитку захворювання в кожному конкретному випадку.

15

20

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25

Спосіб лікування гострого гнійного лімфаденіту щелепно-лицевої ділянки у дітей з включенням імуномодулятора поліоксидонію до складу комплексної терапії, 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, який **відрізняється** тим, що додатково до складу комплексного лікування пропонується імуномодулятор поліоксидоній, який вводять внутрішньом'язово в дозі 0,1 мг/кг маси тіла через

30

день, курсом 4-5 ін'єкцій, а імунну відповідь визначають за рівнем концентрації прозапальних (IL-1 $\beta$ , 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