



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57709 (13) U  
(51) МПК  
G01N 33/48 (2011.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) СПОСІБ ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ УСКОДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ПОШКОДЖЕНЬ  
ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА

1

2

(21) u201009770

(22) 05.08.2010

(24) 10.03.2011

(46) 10.03.2011, Бюл. № 5, 2011 р.

(72) ГРИГОРОВ СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-  
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) 1. Спосіб індивідуалізації імунопрофілактики ускладненого перебігу пошкодження лицевого черепа, що включає вимір та порівняльно-референтний аналіз абсолютного та відносного вмісту головних субпопуляцій імунокомпетентних клітин та індикаторів функціонального стану гуморальної ланки імунного захисту пацієнта з наступним визначенням формули імунних розладів, який **відрізняється** тим, що до початку та не менш як через три доби після початку комплексного лікування визначають інтерлейкін-продукуючу здатність Т-клітин за показником співвідношення їх рівнів у спонтанних та індукованих реакціях і розраховують індекс Тхелпери/Тсупресори, і коли, при

зростанні індексу Тх/Тс, має місце зростання індексу активності цитокінової мережі ( $IA_{CM}$ ), який розраховують за формулою  $IA_{CM} = IL_1 / IL_C$ , де  $IL_1$  - рівень вмісту секреторної форми інтерлейкіну-1 $\beta$  в індукованих реакціях,  $IL_C$  - рівень вмісту його секреторної форми у спонтанних реакціях, визначають потребу у проведенні імунопрофілактики ускладненого перебігу пошкодження лицевого черепа шляхом включення до комплексного лікування засобів імуномодулюючої корекції Т-клітинної ланки.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активність цитокінової мережі оцінюють за показником вмісту інтерлейкіну-4, при цьому індекс активності цитокінової мережі розраховують за формулою  $IA_{CM} = IL_C / IL_1$ .

Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що імуномодулюючий засіб добирають, враховуючи рівень вмісту секреторного імуноглобуліну А у сліні пацієнтів з пошкодженням лицевого черепа.

Корисна модель відноситься до медицини і може застосовуватися у клініці хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії для індивідуалізації комплексного лікування пацієнтів і профілактики ускладненого перебігу пошкодження лицевого черепа (ПЛЧ).

Роль імунних механізмів у патогенезі ускладненого перебігу ПЛЧ не можна вважати досконало вивченою, хоча з'ясовано, що стан клітинного та гуморального ланцюгів імунного захисту характеризується різноспрямованими порушеннями. Загальний стан системи імунного захисту визначається багатofакторними взаємозв'язками між окремими показниками та ланками.

Згідно до існуючих уявлень, важливе значення відводиться дисфункції Т-ланцюга, що може проявлятися на усіх рівнях: кількісному (зниження абсолютної кількості Т-клітин) та функціональному (порушення продукції інтерлейкінів та формування клітинно-опосередкованих реакцій). Саме тому, для визначення напрямків імунопрофілактики ура-

ховують і кількісний склад імунокомпетентних клітин і їх функціональний стан.

Особливе місце у функціонуванні імунної системи належить Т-клітинам з хелперною активністю. Останні роки доведено існування функціональної дихотомії цієї субпопуляції клітин, яка проявляється наявністю двох рестрикованих клонів, продукуючих різні інтерлейкіни (ці клони одержали назву (Th1) і (Th11)). Основні характеристики цих клітин досить добре відомі (Romagnani S. Biology of human Th1 and Th11 cells // J Clin Immunol, 1995. - №15. - P.121-129; Клиническая иммунология и алергология // Под ред. Л. Йегера. - М.: Медицина, 1990. - 528с; Клиническая иммунология и алергология // Под ред. А.В. Караулова. - Москва: Медицинское информационное агентство, 2002. - 651с). Th1-лімфоцити продукують переважно ІЛ-2 та інтерферони, призводячи до активації Т-клітинних механізмів та інгібіції еозинофільних реакцій. Завдяки продукції фактора некрозу пухлин, ці клітини визивають активацію моноцитів /

(13) U

(11) 57709

(19) UA

макрофагів та підсилюють антитілозалежну цитотоксичність, чим в значній мірі визначається їх внесок у формування фагоцитарних захисних механізмів (Mosmann T.R. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more / T.R. Mosmann, S. Sad // *Immunol Today*, 1996. - №17. - P. 138-146). Th2-клітинам, навпаки, властива здатність до стимуляції еозинофільних механізмів, що зумовлено секрецією IL-4, IL-5 та IL-6. В принципі, ці клітини є антагоністичними, однак лише їх сумісне функціонування забезпечує збалансовану регуляцію імуногенезу.

Відомо, що ключовим цитокином, вміст якого зростає у відповідь на запальну реакцію виступає IL-1 $\beta$ , який швидше інших цитокінів продукується моноцитами (Xiong Y., Peterson P.L., Lee C.P. Effect of N-Acetylcysteine on mitochondrial function following traumatic brain injury in rats // *J. Neurotrauma*. - 1999 - V.16, №11. - P.1067-1082); саме тому, зростання рівня інтерлейкіну-1 $\beta$  при ПЛЧ може свідчити про формування запального процесу. Однак важливим фактором прозапальної відповіді є «резерв» цитокінів, який визначається у індукованих реакціях. За умов достатності «резервів», можна сподіватись на фізіологічно-повноцінну прозапальну відповідь і формування ефективного запалення/заживлення і, навпаки, коли «резервів» обмаль - запалення може протікати мляво, а процес заживлення - з ускладненнями. Як відомо, особливе місце в цитокиновому ланцюзі у разі наявності запальних процесів відводиться поєднаній секреторній формі інтерлейкін-1 $\beta$  та інтерлейкін-6, що продукуються переважно моноцитами. Останнє обумовлене широким спектром фізіологічних ефектів цих медіаторів запалення: індукцією синтезу гострофазових білків, посиленням експресії адгезивних молекул, стимуляцією вивільнення вазодепресорних простагландинів та індукцією синтезу оксиду азоту із ендотелію (Зяблицев С.В. Взаимодействие оксида азота и цитокинов при травматической болезни / С.В. Зяблицев, М.С. Кишенин, С.В. Пищулина// *Травма*. - 2004. - Т.5, №1. - С. 18-21).

Між впливом IL-6 та IL-1 $\beta$  існує певний взаємовигідний синергізм. Більш того, частина ефектів IL-1 $\beta$  щодо імунної системи може бути віднесена на рахунок IL-6, продукція якого більшою мірою залежить від IL-1 $\beta$  (як відомо, IL-1 $\beta$  підвищує секрецію IL-6). Протизапальний цитокін IL-4 пригнічує секрецію цитокінів моноцитарного походження IL-6 та IL-1 $\beta$ , корегує цитотоксичність макрофагів та продукцію в макрофагах оксиду азоту індукційною NO-синтазою, а також є інгібітором експресії молекул ендотелію (Newport D.J. Neurobiology of posttraumatic stress disorder / D.J. Newport, C.B. Nemeroff// *Curr. Opin. Neurobiol.* - 2000. - V. 10, №2. P. 211-218.). Підвищення IL-4 носить компенсаторний, взаєморегулюючий характер. IL-4 виступає в якості чинника, що намагається максимально стабілізувати гострий перебіг захворювання.

Серед способів індивідуалізації імунпрофілактики відомі способи, що спрямовані на використання даних клітинного, гуморального ланцюгів імунного захисту та функціонального стану цитокинової мережі.

Відомий спосіб індивідуалізації імунпрофілактики (Клиническая иммунология и аллергология // Под ред. А.В.Караулова. - М.: Медицинское информационное агентство, 2002. - 651с.), який базується на виконанні дослідження імунного профілю пацієнта та порівняльному попарному аналізу показників отриманої імунограми з відповідними референтними показниками. Цей спосіб дозволяє отримувати індивідуалізовану оцінку імунних розладів та формулу імунної системи конкретного пацієнта, а також визначати ступінь виразності цих розладів по комплексу показників. Недоліком способу є використання референтних показників, отримуваних у додатковому дослідженні групи здорових осіб за спеціальною програмою. Окрім того, цей спосіб не враховує показники функціонального стану цитокінової мережі та не дозволяє враховувати системну прозапальну відповідь, насамперед на ранніх етапах після травматичного пошкодження лицевого черепа.

Спосіб оцінки стану цитокинової мережі (Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. - Х.:Торсинг, 2000. - 432с.), який включає вимір та порівняльно-референтний аналіз абсолютного та відносного вмісту головних субпопуляцій імункомпетентних клітин та індикаторів функціонального стану гуморальної ланки імунного захисту пацієнта з наступним визначенням формули імунних розладів і базується на визначенні рівнів вмісту окремих інтерлейкінів та дозволяє при динамічному клініко-лабораторному моніторингу пацієнтів оцінювати ефективність корекції системної прозапальної відповіді. Позитивним у вказаному способі є комплексність оцінки функціонального стану імунної системи на ранніх етапах формування гострого чи хронічного запального процесу.

Однак, недоліками способу є те, що ним не враховується супресорно / хелперні співвідношення клітинного рівня та стан гуморального ланцюга імунного захисту, а також, виконання способу потребує референтної бази даних або обстеження контрольної групи здорових пацієнтів. Окрім того, спосіб не враховує функціональні резерви цитокинової відповіді, що і впливає на недостатню обґрунтованість добору імунпрофілактичних засобів.

Цей спосіб є найбільш близьким по технічній суті та результату, що може бути досягнуто.

В основу корисної моделі покладено задачу удосконалення способу індивідуалізації імунпрофілактики ускладненого перебігу пошкоджень лицевого черепа, в якому за рахунок урахування активності прозапальної відповіді на травматичне пошкодження, досягається підвищення точності добору імунпрофілактичних засобів з урахуванням індивідуальної формули імунних розладів.

Задача, яку покладено в основу корисної моделі, вирішується тим, що у відомому способі індивідуалізації імунпрофілактики, який включає вимір та порівняльно-референтний аналіз абсолютного та відносного вмісту головних субпопуляцій імункомпетентних клітин та індикаторів функціонального стану гуморальної ланки імунного захисту пацієнта з наступним визначенням формули імунних розладів, згідно з корисною моделлю, до

початку та не менш як через три доби після початку комплексного лікування, визначають інтерлейкін - продукуючу здатність Т-клітин за показником співвідношення їх рівнів у спонтанних та індукованих реакціях і розраховують індекс Тхелпери / Тсупресори; і коли, при зростанні індексу Тх/Тс, має місце зростання індексу активності цитокінової мережі ( $IA_{цм}$ ), який розраховують за формулою  $IA_{цм} = IL_1 / IL_c$ , де  $IL_c$  - рівень вмісту секреторної форми інтерлейкіну-1 $\beta$  в індукованих реакціях,  $IL_c$  - рівень вмісту його секреторної форми у спонтанних реакціях, визначають потребу у проведенні імунопрофілактики ускладненого перебігу пошкоджень лицевого черепа шляхом включення до комплексного лікування засобів імуномодуючої корекції Т-клітинної ланки.

Можливо активність цитокінової мережі оцінювати за показником вмісту інтерлейкіну-4, при цьому індекс активності цитокінової мережі розраховують за формулою  $IA_{цм} = IL_c / IL_1$ .

Варіантом виконання способу може бути те, що імуномодуючий засіб добирають враховуючи рівень вмісту секреторного імуноглобуліну А у слині пацієнтів з пошкодженням лицевого черепа.

Підвищення точності добору імунопрофілактичних засобів з урахуванням індивідуальної формули імунних розладів при одночасному урахуванні активності прозапальної відповіді на травматичне пошкодження має вирішальну роль у ефективній профілактиці ускладненого перебігу пошкоджень лицевого черепа. Окрім того, способом опосередковано враховуються наявні у цієї категорії пацієнтів можливі порушення інтегративної функції гіпофізо - адреналово - наднирникових співвідношень, що формуються унаслідок поєднаної травми (струсу) головного мозку. Перелічене дозволяє удосконалювати і діагностику, і профілактику, і лікування пацієнтів з пошкодженнями лицевого черепа за рахунок уникнення ускладненого перебігу при одночасному скороченні термінів лікування та тимчасової непрацездатності.

Спосіб виконують наступним чином. Безпосередньо в натуральних умовах спеціалізованого стаціонару, застосовуючи стандартні методики імунологічного обстеження пацієнта, виконують

його обстеження, зокрема до початку та не менш як через три доби після початку комплексного лікування, визначають інтерлейкінпродукуючу здатність Т-клітин за показником співвідношення їх рівнів у спонтанних та індукованих реакціях і розраховують індекс Тхелпери / Тсупресори та індекс активності цитокінової мережі ( $IA_{цм}$ ); і коли, при зростанні індексу Тх/Тс, має місце зростання індексу активності цитокінової мережі, який розраховують за формулою  $IA_{цм} = IL_1 / IL_c$ , де  $IL_1$  - рівень вмісту секреторної форми інтерлейкіну-1 $\beta$  в індукованих реакціях,  $IL_c$  - рівень вмісту його секреторної форми у спонтанних реакціях, визначають потребу у проведенні імунопрофілактики ускладненого перебігу пошкоджень лицевого черепа шляхом включення до комплексного лікування засобів імуномодуючої корекції Т-клітинної ланки.

Приклад, що ілюструє застосування корисної моделі. Пацієнт Андрій М., 26 років, звернувся 26.05.2010р. в зв'язку з травмою лицевого черепа, зокрема наявності травматичного перелому нижньої щелепи в ділянці кута зліва та тіла справа, що отриманий три години тому. З метою індивідуалізації імунопрофілактики ускладненого перебігу пошкоджень лицевого черепа, пацієнту виконано визначення вмісту Тх/Тс (становить 2,8) та вмісту секреторної форми інтерлейкіну-1 $\beta$  в індукованих та спонтанних реакціях ( $IL_1=84,4$  пкг/мл;  $IL_c=56,5$  пкг/мл). Через три доби пацієнту повторили визначення вмісту Тх/Тс (становить 3,1) та вмісту секреторної форми інтерлейкіну-1 $\beta$  в індукованих та спонтанних реакціях ( $IL_1=93,6$  пкг/мл;  $IL_c=43,1$  пкг/мл).

Згідно з корисною моделлю, оскільки має місце зростання співвідношення Тх/Тс (з 2,8 до 3,1) при одночасному зростанні індексу активності цитокінової мережі ( $IA_{цм}$ ; з 1,49 до 2,17), визначаємо потребу у проведенні імунопрофілактики ускладненого перебігу пошкоджень лицевого черепа шляхом включення до комплексного лікування засобів імуномодуючої корекції Т-клітинної ланки.