



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **57851** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2011.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВУ ЗАГОСТРЕННЯ ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ

1

2

(21) u201011379

(22) 24.09.2010

(24) 10.03.2011

(46) 10.03.2011, Бюл.№ 5, 2011 р.

(72) ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, КО-
ПЕЛЬЯН НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА

(73) ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, КО-
ПЕЛЬЯН НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА

(57) 1. Спосіб прогнозування рецидивів генералі-
зованого пародонтиту шляхом проведення аналізу
крові з подальшою інтерпретацією отриманих ре-

зультатів, який **відрізняється** тим, що додатково
вивчають імунологічні та біохімічні показники у
сироватці крові та слині.

2. Спосіб за п. 1 який **відрізняється** тим, що ви-
вчають концентрацію у сироватці крові циркулюю-
чих імунних комплексів (ЦІК) та "середніх молекул"
(СМ), а також цитокінів у слині і при рівні ЦІК 3,0
г/л та більше, СМ - 1,5 г/л та вище, та значення
індексу $TNF\alpha/IL-4$ 10,0 і більше з вірогідністю
 $90,6\pm 3,5$ % прогнозують розвиток рецидиву ГП.

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини, а саме до способів діагностики прогнозуван-
ня перебігу в стоматології.

Актуальність проблеми пов'язана з підвищен-
ням за останні роки рівня захворюваності на гене-
ралізований пародонтит (ГП) серед підлітків та осіб
молодого віку, в яких нерідко виникають рецидиви
захворювання й розвитком хронічної соматичної
патології (хронічні гастрити, хронічні холецистити,
тощо), що сприяє тимчасової часткової втрати
працездатності. У зв'язку з цим, необхідно про-
водити прогнозування можливості виникнення реци-
дивів хвороби в осіб молодого віку та проводити
профілактику розвитку запальних процесів у внут-
рішніх органах.

Існує спосіб прогнозування виникнення загост-
рення ГП в осіб молодого віку за даними клінічного
обстеження. При цьому розвиток ускладнень про-
гнозується у осіб підліткового та молодого віку (14-
30 років), якщо в них має місце тяжкий перебіг за-
хворювання [Beck J.D., Georgiou T.O., Mattila K.J.,
Михайлов А.Е. Особенности сопутствующей пато-
логии у пациентов с хроническим генерализован-
ным пародонтитом // Клиническая стоматология.-
2009. - № 2. - С.34-37.]. Однак при даному способу
прогнозування його ефективність не перевищує
50%, тобто спосіб недостатньо точний.

Для підвищення ефективності існуючого спо-
собу пропонується підраховувати дані лаборатор-
ного обстеження хворих: розвиток рецидиву ГП
прогнозується при наявності суттєвих зсувів з боку
периферійної крові - лейкопенії або лейкоцитозу,

лімфоцитозу, підвищення ШОЕ [Шейбак В.М., Го-
рецкая М.В. Количественные и функциональные
изменения лейкоцитов при генерализованном па-
родонтите у больных с сопутствующей патологией
//Иммунология, аллергология, инфектология. -
2007. - № 7. С. 23-27]. Спосіб вибрано в якості
найближчого аналогу.

Однак цей спосіб не забезпечує раннього про-
гнозування виникнення рецидивів ГП, оскільки
більш значущі зсуви гематологічних показників
уявляються лише при вже існуючому загостренні
хвороби.

Задача корисної моделі - підвищення ефекти-
вності способу прогнозування виникнення рециди-
вів при ГП.

Для реалізації задачі корисної моделі автора-
ми заявки пропонується досліджувати при аналізі
крові три параметра: загальний рівень циркулюю-
чих імунних комплексів (ЦІК), показник «середніх
молекул» (СМ) та концентрації $TNF\alpha$ та $IL-4$ у сли-
ні. При концентрації ЦІК 3,0г/л та більш, СМ -
1,5г/л та більш та індекс $TNF\alpha/IL-4$ - 10 з вірогідні-
стю $88,5\pm 3,5$ % прогнозувати розвиток рецидиву
ГП.

При розробці корисної моделі авторами було
вивчена низка імунологічних та біохімічних показ-
ників - рівень клітинних (кількість Т-, В-клітин, Т-
хелперів та Т-супресорів, показники фагоцитарної
активності моноцитів та нейтрофілів) та гумораль-
них тестів (концентрацію циркулюючих імунних
комплексів та їх молекулярний склад, вміст цитокі-

(13) **U**
(11) **57851**
(19) **UA**

нів у слині - $\text{TNF}\alpha$ IL-1 β 4), а також рівень білків та білкових фракцій та інш. ці дані порівнювались у двох групах хворих на ГП - перша з наявністю (36 осіб) та другої - відсутністю (105 осіб) загострення ГП в динаміці. Таким чином, вивчення лабораторних показників було проведено в другій групі обстежених, ще до клінічно-маніфесного розвитку загострення хвороби. При цьому встановлено, що існує вірогідна різниця між імунологічними показниками груп хворих на ГП, в яких потім розвивалося загострення хронічної патології пародонту (перша група) та загострення не діагностувалося (друга група). Дані імунологічного обстеження хво-

рих, які були під наглядом, узагальнені в таблицях 1 (стосовно клітинних показників імунітету) і 2 (показників ЦІК та концентрації цитокінів у слині).

З таблиці 1 та 2 слідує, що між вказаними групами має місце вірогідна різниця за такими параметрами: кількісний рівень CD3^+ , CD4^+ лімфоцитів, коефіцієнт CD4/CD8 , показники фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) - фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитарне число (ФЧ), індекс атракції (ІА) та індекс перетравлення (ІП), загальний рівень ЦІК, концентрація СМ, вмісту прозапальних ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β) та протизапальних (IL-4) цитокінів у слині.

Таблиця 1

Клітинні показники імунітету в обстежених на ГП

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		Р
		Перша (n=36)	Друга (n=105)	
CD3^+ %	75,5 \pm 1,7	48,3 \pm 2,2 ^{xxx}	56,1 \pm 1,6 ^{xx}	=0,05
Г/л	1,4 \pm 0,03	0,77 \pm 0,03 ^{xxx}	0,95 \pm 0,03 ^{xx}	=0,05
CD4^+ (Th) %	45,3 \pm 1,3	30,2 \pm 1,6 ^{xxx}	38,3 \pm 1,2 ^x	<0,05
Г/л	0,85 \pm 0,02	1,4 \pm 0,03	0,65 \pm 0,02 ^x	<0,05
CD8^+ (Ts) % Г/л	22,1 \pm 0,7	21,6 \pm 1,8	22,2 \pm 0,9	>0,1
	0,42 \pm 0,01	0,35 \pm 0,03 ^x	0,38 \pm 0,01	>0,1
CD4/CD8	2,05 \pm 0,06	1,4 \pm 0,02 ^{xxx}	1,73 \pm 0,03 ^x	<0,05
CD22^+ %	17,8 \pm 0,8	20,3 \pm 1,6 ^x	21,6 \pm 0,9 ^x	>0,1
Г/л	0,33 \pm 0,01	0,32 \pm 0,02	0,37 \pm 0,01	>0,1
ФАМ Ф1	28,8 \pm 1,8	10,4 \pm 1,2 ^{xxx}	19,2 \pm 1,5 ^{xx}	<0,05
ФЧ	4,1 \pm 0,3	1,1 \pm 0,12 ^{xxx}	2,5 \pm 0,22 ^{xx}	<0,05
ІА	17,6 \pm 1,2	8,3 \pm 0,3 ^{xxx}	14,2 \pm 0,25 ^x	<0,05
ІП	26,3 \pm 1,3	8,5 \pm 0,25 ^{xxx}	16,6 \pm 0,4 ^{xx}	<0,01

Примітка: в табл. 1 і 2, Р - показник вірогідної різниці між першою і другою групами.

Для виявлення найбільш суттєвих показників, які відрізняються у цих двох групах обстежених хворих на ГП, було застосовано математичний аналіз з застосуванням сучасних комп'ютерних технологій. Кожен обстежений хворий обох груп був математично описаний 25 ознаками, які переважно характеризують імунний статус пацієнта. При цьому, якщо у хворого мала місце та чи інша з вказаних ознак, вона була визначена як 1, якщо

ознака була відсутня - 0. Отже, в результаті оброблення чисельних даних будували дві бінарні таблиці для класів ознак А1 та А2, після чого починали оцінювати значущість різниць. З початку виділяли ті ознаки, різниця між якими є статистично значуща. З цією метою було використано точний метод Фішера, оскільки критерій Фішера може бути пристосовуватися для даних, які представлені двома градаціями (1 або 0, тобто "да" чи "ні").

Таблиця 2

Показники ЦІК, СМ та цитокінів у слині в обстежених хворих на ГП

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		Р
		Перша (n=36)	Друга (n=105)	
ЦІК заг., г/л	1,88 \pm 0,09	4,28 \pm 0,15	3,12 \pm 0,15	<0,05
>19S %	47,2 \pm 1,9	22,6 \pm 0,15	29,3 \pm 1,8	>0,05
г/л	0,89 \pm 0,05	0,97 \pm 0,06	0,91 \pm 0,06	>0,01
11S-19S %	31,3 \pm 1,2	43,6 \pm 2,9	41,9 \pm 2,5	>0,05
г/л	0,59 \pm 0,04	1,87 \pm 0,08	1,31 \pm 0,08	<0,05
<11S %	21,5 \pm 0,9	33,8 \pm 2,5	28,8 \pm 1,0	>0,05
г/л	0,4 \pm 0,03	1,44 \pm 0,09	0,9 \pm 0,03	<0,05
СМ, г/л	0,53 \pm 0,06	3,28 \pm 0,15	2,26 \pm 0,18	<0,01
IL-1 β , пг/мл	8,2 \pm 0,6	20,3 \pm 1,2 ^{***}	9,0 \pm 0,4	<0,05

Продовження таблиці 2

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		Р
		Перша (n=36)	Друга (n=105)	
TNF α , г/мл	5,6 \pm 0,35	24,6 \pm 1,3***	18,2 \pm 1,2**	<0,01
IL-4, пг/мл	1,25 \pm 0,05	1,36 \pm 0,09	1,28 \pm 0,2	<0,05
TNF α / IL-4	6,56 \pm 0,12	14,9 \pm 0,9***	14,2 \pm 3,2***	<0,01
IL-1 β / IL-4	4,48 \pm 0,08	18,1 \pm 1,0***	7,03 \pm 2,7**	<0,01

При використанні точного методу Фішера нами за допомогою комп'ютера було збудовано чотирихпольна таблиця для кожної з вивчених ознак:

Таблиця 3

Фактори ризику рецидиву ГП у хворих на ГП

Класи	Ознака (+)	Ознака (-)
A1	a	B
A2	c	D

В цієї таблиці: a - кількість значень з класу A1, в яких ознака спостерігалась з класу A1, в яких ознак спостерігалась, b - кількість значень з класу A1, в яких ознака була відсутня. Для класу A2 c - кількість значень з позитивною ознакою, d - з негативною, тобто з її відсутністю. В подальшому підраховували імовірність прийняття невірної гіпотези для кожної з ознак. Розрахунок проводили за таблицями факторіалів; для оцінки наскільки різняться розподіл ознак, здійснювали міру інформативності Кульбака за формулою:

$$P(x_i/A1)$$

$$J(x_i) = 10 \times \lg x \times 0,5 [P(x_i/A1) - P(x_i/A2)]$$

$$P(x_i/A2)$$

Отримані нами дані при підрахуванні результатів лабораторного обстеження хворих обох груп узагальнені в таблиці 3 в якості факторів ризику виникнення загострення ГП. При цьому із 20 вивчених показників значущими в плані прогнозування розвитку запальних ускладнень виявились лише 13, які і представлені в таблиці. З них найбільш висока міра Кульбака була у трьох показників: загальному рівні ЦІК 3,0г/л та більш, концентрації CM \geq 1,5 г/л та індекс TNF α / IL-4 > 10, які мали міру Кульбака відповідно 0,7056, 0,7236 та 0,7329. Оці три лабораторних показника і виділені як найбільш значущі при прогнозуванні розвитку запальних ускладнень.

Виходячи з вищевикладеного, технічно спосіб здійснюється таким чином: у хворого на ГП беруть кров з вени, з якої виділяють сироватку для вивчення концентрації ЦІК та CM, а також слину для дослідження цитокінів.

№№ класу ознак	Фактори ризику ускладнень	Міра Кульбака
A 1	CD3+ < 50, %	0,6843
A 2	CD4+ < 32,	0,6457
A 3	CD4/CD8<1,35	0,6236
A 4	ФІ< 12	0,6229
A 5	ФЧ < 2	0,6123
A 6	ІА<8	0,5892
A 7	ІП<10	0,6225
A 8	ЦІК > 4,0 г/л	0,7056
A 9	(11S-19S)>1,5 г/л	0,6923
A 10	(< 11S)> 1,0 г/л	0,6818
A 11	TNF α /IL-4>10	0,6528
A 12	IL-1 β /IL-4> 10	0,7329
A 13	CM > 2,8 г/л	0,7236

Концентрацію ЦІК та рівень CM вивчають за допомогою загальноприйнятих методів [для ЦІК - Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело.- 1986.- № 3.- С. 159-161; для CM - Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский ВВ. и др. Способ определения "средних молекул" // Лаборат. дело. - 1991. - № 10. - С. 13-18]. Вивченні цитокінів у слині проводять за допомогою імуноферментного аналізу з використанням реагенти виробництва „ProCon” ("Протеиновый контур"; СПб).

Для підтвердження заявленого способу прогнозування розвитку рецидиву ГП було обстежено паралельно за допомогою існуючого та заявленого способу 106 хворих на ГП, з яких у 56 потім розвинувся рецидив хвороби, а у 50 вони були відсутні. Отримані дані в залежності від результатів прогнозування - позитивних або негативних згруповані у таблиці 4.

Таблиця 4

Інформативність існуючого способу-прототипу та заявленого способу прогнозування розвитку рецидиву ГП (m \pm M)

Обстежені групи хворих на ГП	Збіг прогнозу		Відсутність збігу прогнозу	
	Існуючий спосіб	Заявлений спосіб	Існуючий спосіб	Заявлений спосіб
З наявністю рецидиву (n=50)	38 67,9 \pm 3,5	50 89,2 \pm 3,8	18 32,1 \pm 2,1	6 10,8 \pm 1,2

Продовження таблиці 4

Обстежені групи хворих на ГП	Збіг прогнозу		Відсутність збігу прогнозу	
	Існуючий спосіб	Заявлений спосіб	Існуючий спосіб	Заявлений спосіб
З відсутністю рецидиву (n=50)	31 62,0±3,2	46 92,0±3,9	19 38,0±2,5	4 8,0±0,9
Усі обстежені (n=106)	69 65,1±3,0	96 90,6±3,5	37 34,9±1,9	10 9,4±0,8
P	<0,01		<0,001	

З таблиці видно, що використання існуючого способу-прототипу в групі хворих на ГП з наявністю рецидиву обумовлює збіг прогнозу в 67,9±3,5%, тоді як в 32,1±2,1% згідно прогнозу не було (помилково негативні результати прогнозу). Використання заявленого способу в 89,2±3,8% випадків, відсутність збігу (помилково негативні результати) в 10,8±1,2% випадків.

Сумарно серед усіх обстежених збіг прогнозу при використанні існуючого способу склав 65,1±3,0%, заявленого - 90,6±3,2% (P<0,01). Відсутність збігу прогнозу, тобто помилково позитивні результати відмічено у 38,0±2,5% хворих при застосуванні існуючого способу-прототипу і тільки у 8,0±0,9% при використанні заявленого способу, тобто в 4,75 разів рідше.

Отже, проведені порівняльні обстеження свідчать, що заявлений спосіб має переваги у порівнянні зі способом прототипом, які полягають в більшій інформативності запропонованого способу, яка досягає до 90,6±3,2%.

Використання заявленого способу буде сприяти сучасному призначенню профілактичного лікування хворих на ГП і, таким чином, зменшенню кількості рецидивів.

Приводимо конкретний приклад використання заявленого способу прогнозування рецидиву ГП.

Хворий К., 21 року, студент, хворіє на ГП протягом 4 років. Рецидиви ГП протягом поточного року - 3 рази. Останній рецидив - два тижні тому. З анамнезу відомо наявність у хворого хронічного

В групі хворих на ГП з відсутністю рецидиву використання існуючого способу обумовлює збіг прогнозу в 62,±3,2% випадків, тоді як заявлений спосіб - 92,0±3,9% (P<0,01). Відсутність збігу прогнозу, тобто помилково позитивні результати відмічено у 38,0±2,5% хворих при застосуванні існуючого способу-прототипу і тільки у 8±0,9% при використанні заявленого способу.

некалькульозного холециститу в стадії клініко-лабораторної ремісії.

Для прогнозування можливості розвитку наступного рецидиву ГП проведено додаткове обстеження хворого. Отримані результати: концентрація ЦІК у сироватці крові 4,2г/л, рівень СМ - 2,3г/л, рівень цитокінів у слині: TNFα - 18,4пг/мл, IL-4 - 1,4пг/мл (TNFα/IL-4 - 13,1). Отже, виходячи з даних лабораторного обстеження прогнозовано розвиток рецидиву ГП у хворого К. Дійсно, на четверту добу після обстеження в нього виникло загострення ГП, що потребувало проведення спеціального лікування.

Отже, заявлений спосіб має переваги перед існуючим і може використовуватися в клінічній практиці. Проведення вказаних аналізів можливо в умовах клініко-діагностичних лабораторій лікувально-профілактичних закладів, причому вже й тепер в більшості з цих лабораторій визначається концентрація СМ і ЦІК. Тому він може пропонуватися для практичної практики стоматологічних відділень і поліклінік.