

Цитокиновая терапия при лечении воспалительных осложнений в стоматологической практике

<https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2016/2/1207264062016021059>

Авторы:

- **Р. В. Завадский**
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия
- **К. В. Кузнецов**
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия
- **Т. В. Царева**
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия
- **Е. В. Ипполитов**
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия
- **Г. Д. Ахмедов**
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия

Журнал: Российская стоматология. 2016;9(2): 59-59

Просмотрено:55Скачано:14

Одной из проблем в практической работе врача стоматолога-хирурга являются местные инфекционно-воспалительные осложнения (ИВО), развивающиеся после хирургических вмешательств в стоматологической практике. Основная причина развития ИВО — травма, как результат операции, с дальнейшим нарушением микроциркуляции крови в области вмешательства, контаминацией патогенной и условно-патогенной микрофлорой операционной раны. Результатом развития ИВО является удлинение сроков послеоперационного периода, нарушение процессов регенерации и остеоинтеграции. Клинически это будет проявляться классическими симптомами, такими как боль, отек мягких тканей, гиперемия и отек слизистой оболочки, реакция региональных лимфатических узлов, повышение температуры тела и другие симптомы, которые сохраняются продолжительное время [1]. Кроме того, происходит существенная перестройка иммунологической реактивности организма в сторону снижения протективного потенциала клеток иммунной системы, нарушения функционального состояния антиоксидантной системы (АОС), чему способствуют также и фоновые хронические заболевания [1, 2]. Применение одних antimicrobных препаратов не всегда обеспечивают эффективную профилактику ИВО, что диктует необходимость введения в комплекс профилактических средств, препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантными свойствами [1, 3, 4].

В качестве перспективных средств для применения у пациентов, особенно в группах риска с иммунодефицитными ситуациями, являются иммунокорректоры отечественного производства — суперлимф и тамерит.

Цель исследования — изучить эффективность применения отечественного иммуномодулятора тамерит и отечественного цитокинового препарата суперлимф в комплексном лечении пациентов с ИВО после амбулаторных стоматологических операций.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 307 больных от 18 до 68 лет, обратившихся в КДЦ МГМСУ. По видам оперативного вмешательства больные были разделены на 4 группы: 1-я — пациенты, которым проводилась операция дентальная имплантация, 2-я — пациенты с ретенцией и дистопией 3-го моляра, 3-я — пациенты с радикулярными кистогранулемами, 4-я — пациенты, которым планировалось проведение операции синус-лифтинга. Все пациенты прошли комплексное обследование включающее: клинический осмотр, рентгенографическое исследование, оценка количественного и качественного состава микробиоты полости рта до операции и в динамике послеоперационного периода, биохимические и иммунологические исследования. Для полной оценки влияния иммуностропных препаратов тамерит и суперлимф на течение раневого процесса у пациентов стоматологического статуса, проводили изучения состояния иммунной системы. В частности, изучали содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α при комплексном лечении пациентов с применением антибиотиков (амоксиклав, супракс) и препаратов тамерит и суперлимф. Тамерит применяли внутримышечно по 0,1 мг 1 раз в сут в течение недели. Содержимое флакона препарата суперлимф растворяли в 2,0 мл физиологического раствора и использовали для орошения области послеоперационной раны 2 раза в сут в течении 7 дней. Исследование иммунологических показателей проводили путем определения маркеров иммунокомпетентных клеток методом проточной цитофлюориметрии с моноклональными CD-антителами на проточном лазерном цитофлюориметре Epics XL-MCL, уровня IgA, IgM, IgG и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α с набором реагентов ИФА-Бест (Россия). Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием программы Biostat 8,0.

Результаты. После проведения оперативных вмешательств, оценивали динамику клинических проявлений в группах сравнения и выявили тенденцию к уменьшению средних сроков регенерации в группе пациентов получивших иммуностропные препараты (основная группа) в сравнении с пациентами не применявшими тамерит и суперлимф (контрольная группа). Типичные симптомы послеоперационного периода, такие как боль, отек мягких тканей, региональный лимфаденит, выделение экссудата, повышение температуры тела, исчезли в основной группе на 5—8-е сутки, в контрольной на 8—10-е сутки.

Изучение содержания цитокинов у пациентов с ИВО указывает на развивающийся дисбаланс иммунной системы, что можно расценивать как нормальную реакцию организма на операционное вмешательство. Однако после комбинации антибиотиков с тамеритом содержание ИЛ-1 β , ФНО- α практически приближалось к норме, а содержание ИЛ-6 оставалось высоким и превышало нормальные показатели в 2,5 раза. При использовании для терапии препарата суперлимф также отмечалось снижение показателей противовоспалительных цитокинов, практически до уровня нормальных показателей, что указывает на наличие противовоспалительного эффекта у препарата суперлимф. Тем не менее такое снижение противовоспалительных цитокинов сопровождалось уменьшением сроков ИВО у пациентов на 2—3 дня по сравнению с контролем.

По результатам исследований определено, что у пациентов с низкой реактивностью содержание Т-лимфоцитов и показатель фагоцитарной активности нормализовались к концу 2-й недели после операции. В группе контроля этого не происходило. При нормальной реактивности организма, все параметры до лечения были в норме, а при использовании тамерита и суперлимф достоверных изменений практически не происходило.

Таким образом, в нашем исследовании предлагаются разные варианты цитокиновой терапии для профилактики послеоперационных осложнений хирургических вмешательств

в ЧЛО. Первым направлением является непосредственное применение комплекса цитокинов естественного происхождения или рекомбинантных. Таковым является, в частности, препарат суперлимф — смесь цитокинов, продуцируемых *in vitro* при индукции (стимуляции) мононуклеаров крови Т-тимогеном-фитогемагглютинином. Препарат содержит ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, фактор ингибиции макрофагов [5, 6]. Препарат предназначен для местного применения и является лекарственной формой рекомбинантного штамма дрожжей, в геном которых встроены человеческие гены, кодирующие синтез всех вышеназванных ингредиентов препарата. Фармакологический эффект препарата суперлимф связан с прямым влиянием на нейтрофилы, моноциты, макрофаги, НК-клетки. Препарат усиливает миграцию макрофагов в воспалительный очаг, фагоцитарную активность и цитотоксические свойства макрофагов. Увеличивает продукцию интерлейкинов и ФНО, активирует механизмы как клеточного так и гуморального звена иммунного ответа. Установлено наличие у суперлимф противовирусных свойств. Препарат подавляет цитопатические действия вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов в культуре клеток и его прямая противовирусная активность обусловлена фракцией катионных пептидов-протегринов [5, 6].

Установлено, что опосредованное действие суперлимф, через клетку Vera, связано с нарушением функции синтеза вирусной ДНК. Установлено (продемонстрировано) прямое антибактериальное действие суперлимф на *S. aureus*, *E. coli* и эффект зависит от дозы препарата [7]. Это связано с присутствием пептидов протегринов и также активации выхода лизосомальных ферментов лейкоцитов, в частности катексина D. Это в свою очередь, приводит к нарушению целостности мембраны микробной клетки, нарушению процесса биосинтеза белка, что приводит к гибели бактерий [1, 7]. Наряду с этим препарат оказывает иммуномодулирующее действие: увеличивает количество Т-лимфоцитов (CD4⁺), иммуноглобулинов класса G и A, активирует фагоцитарную активность нейтрофилов [4—6].

Второе возможное направление — стимуляция синтеза эндогенных цитокинов. Таким действием обладает, в частности, препарат тамерит (международное название — галавит), который является низкомолекулярным иммуномодулятором, обладающим также антиоксидантным и противовоспалительным механизмами действия. Иммуномодулирующее действие препарата на клеточный и гуморальный формы иммунного ответа, связано со стимуляцией репаративных процессов и повышением резистентности организма к инфекционным заболеваниям. Тамерит влияет на функциональную активность макрофагов, обратимо ингибирует продукцию противовоспалительных цитокинов (ФНО и ИЛ-1) и АФК. Происходит нормализация функции макрофагов, восстанавливается нормальная продукция цитокинов и антигенпрезентирующая функция клеток моноцитарно-макрофагального ряда, стимулируется активность НК-клеток. Выявлено, что тамерит нормализует изменение показателей клеточного и гуморального иммунитета, снижает показатели ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и повышает показатели ИЛ-10 в сыворотке крови и десневой ткани у пациентов с хроническим пародонтитом [1, 2].

Вывод. Применение иммуотропных препаратов тамерит и суперлимф в комплексном лечении при амбулаторных хирургических операциях для профилактики ИВО обеспечивает влияние на иммунный статус пациента, что выражается в уменьшении сроков заживления ран после хирургического вмешательства. Использование тамерита и суперлимф предупреждало развитие осложнений раневого процесса, оказывало благоприятное влияние на иммунную систему, снижало уровень цитокинов, нормализовало иммунный статус у пациентов с низкой реактивностью, что, в конечном итоге, уменьшало сроки регенерации после операции на 2—3 сут по сравнению с контролем. Суперлимф стимулирует: фагоцитоз макрофагов и нейтроцитов, выработку

активных форм кислорода, продукцию клетками цитокинов, регулирует хемотаксис макрофагов и обладает противовирусной, а также опосредованной через фагоцитоз противомикробной активностью в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *Candida* и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Тамерит, имея синергичный эффект в отношении выработки некоторых цитокинов, напротив, регулирует (преимущественно снижает) фагоцитарную активность, снижает уровень выброса токсических продуктов кислородного метаболизма, обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием. Анализ полученных данных позволяет нам рекомендовать, а также позволил разработать схему применения тамерита и суперлимф при хирургических вмешательствах в полости рта. Рекомендуем назначать тамерит 100 мг 1 раз/сут внутримышечно в течение недели, суперлимф в виде орошения раневой поверхности дважды в день в течение 7 дней. Однако необходимость растворять суперлимф в 2,0 мл физиологического раствора несколько ограничивает его применение пациентами, что делает актуальной разработку лекарственной формы препарата удобной для использования в стоматологической практике.

Список литературы:

1. Робустова Т.Г. *Одонтогенные воспалительные заболевания*. М.: Медицина. 2006.
2. Ахмедов Г.Д., Царев В.Н., Панин А.М. *Микроэкология полости рта при хирургических стоматологических вмешательствах*. Учебно-методическое пособие. М.; 2009.
3. Сирак С.В., Слетов А.А., Ганделян К.С., Дагуева М.В. Непосредственная дентальная имплантация у пациентов с включенными дефектами зубных рядов. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011;1:51-54.
4. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. *Иммунология*. 1997;5:7-14.
5. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Лавров В.Ф., Лотте В.Д., Баркевич О.А., Долгина Е.Н. Некоторые механизмы противогерпетического действия иммуномодулирующего препарата «Суперлимф». *Биопрепараты*. 2004;16(4):18-22.
6. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хараева З.Ф. Механизм действия препарата «Суперлимф» на нейтрофилы периферической крови человека. *Иммунология*. 2003;2:86-89.
7. Сидоренко С.В. Резистентные стафилококки: проблемы антибиотикотерапии CONSILIUMMEDICUM. *Антибактериальная терапия*. 2008;10(1):39-43.