

Оценка монотерапии иммуномодулятором «Гепон» пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов

*Шабашова Н.В., Михайлова Е.С., Фролова Е.В., Цимбалистов А.В.,
НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ микологии им. Кашкина,
кафедра ортопедической стоматологии СПб МАПО, СПб МАПО.*

Непереносимость стоматологических конструкционных материалов (НСКМ) представляет собой серьезную клиническую проблему в связи с полиэтиологичностью и сложностью биологических процессов, составляющих ее суть [2, 3, 4, 6, 10].

Слизистая оболочка полости рта (СОР) является функциональным органом иммунной системы и одной из наиболее реактивных зон организма, вследствие чего часто вовлекается в патологический процесс при развитии аллергических реакций местного и системного характера [1, 2, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 15]. Особенности функционирования СОР обеспечивают интактность слизистой в здоровом организме. Являясь входными воротами для множества антигенов, СОР осуществляет гуморальные и клеточные реакции организма, обеспечивающие функциональное единство всей иммунной системы.

По данным отечественной и зарубежной литературы, развитие НСКМ, прежде всего, связано с дезинтеграцией общих и местных иммунных механизмов [2, 4, 7, 13,14]. В то же время это многофакторный процесс, развитие которого определяется состоянием и взаимодействием иммунной, нервной, эндокринной и других систем организма.

Установлено, что у больных с НСКМ наблюдаются нарушения, прежде всего, со стороны местных иммунных механизмов (изменяется содержание цитокинов и других факторов местной иммунореактивности) [5]. В связи с этим большое значение имеет поиск препаратов, влияющих на конкретные звенья иммунопатогенеза НСКМ.

Иммуномодулятор «Гепон» (ООО «ИММАФАРМА», Россия) оказывает свое действие не только при системном введении, но и при местном использовании [8]. «Гепон» легко всасывается слизистыми оболочками, повышая способность тканей к защите от инфекции и регенерации. Изменяя спектр синтезируемых клетками цитокинов, «Гепон» повышает функциональную активность клеток человека. Повышая активность клеток иммунной системы, «Гепон» активизирует иммунную защиту организма. В частности, «Гепон» индуцирует выработку α -, β -, γ -интерферонов, активизирует нейтрофильные гранулоциты, привлекает моноциты (макрофаги) в зону воспаления, усиливает синтез антител против

антигенов инфекционной природы. У больных с ослабленным иммунитетом «Гепон» частично или полностью восстанавливает количество клеток в истощенных популяциях лейкоцитов и лимфоцитов, повышает ослабленные функции отдельных звеньев иммунитета и иммунной системы в целом.

Цель исследования - изучить влияние иммуномодулятора «Гепон» на динамику клинической симптоматики и местные иммунные показатели у больных с НСКМ.

Материалы и методы

Простое плацебо-контролируемое исследование проводили на базе кафедры ортопедической стоматологии СПб МАПО. Наблюдали 40 больных с НСКМ в возрасте 34 – 60 лет. Рандомизацию проводили по мере поступления больных с использованием таблицы случайных чисел.

С целью оценки влияния монотерапии иммуномодулятором «Гепон» производства ООО «ИММАФАРМА» (Россия) на местные иммунные факторы и клиническое течение НСКМ сформированы 3 группы пациентов.

Первая (контрольная) группа представлена санированными практически здоровыми лицами в количестве 10 человек в возрасте от 20 до 30 лет без ортопедических конструкций в полости рта. Вторая группа включала 20 пациентов в возрасте от 34 до 60 лет с НСКМ, развившейся после замещения дефектов зубных рядов с помощью съемных и несъемных ортопедических конструкций. У данных больных была проведена монотерапия иммуномодулятором «Гепон». Схема проведения лечения: местная обработка полости рта 0,01 мг «Гепона» в 5 мл физ. раствора 1 раз в 2-3 дня №3. Третья группа состояла из 20 человек в возрасте от 34 до 60 лет с НСКМ, у которых вместо «Гепона» использовали плацебо: обработку полости рта 5 мл физ. раствора каждые 2-3 дня №3. Полоскать рот и принимать пищу больным 2 и 3 групп разрешалось не ранее, чем через 1 час после применения «Гепона» или плацебо.

В ходе нашего исследования у всех пациентов 2 и 3 группы выявлена сопутствующая соматическая патология, причем в 68,3% случаев - более одного заболевания. У 95% обследованных 2 и 3 группы обнаружены заболевания желудочно-кишечного тракта, 90% - опорно-двигательного аппарата. На третьем месте по частоте встречаемости стоит патология сердечно-сосудистой системы (72,5%) (табл. 1). Далее идут заболевания органов дыхания, мочевыделительной и эндокринной системы.

Таблица 1.

Соматическая патология у пациентов 2 и 3 группы с НСКМ.

Патология	Количество пациентов
Желудочно-кишечный тракт	38 (95%)
Опорно-двигательный аппарат	36 (90%)
Сердечно-сосудистая система	29 (72,5%)
Мочевыделительная система	9 (22,5%)
Органы дыхания	6 (15%)
Эндокринная система	5 (12,5%)

В группы обследованных не включались больные с декомпенсированными эндокринными, аутоиммунными, сердечнососудистыми и инфекционными заболеваниями, онкологические больные, наркоманы, алкоголики, беременные и кормящие женщины. У всех пациентов отсутствовали признаки воспаления в тканях пародонта. Местное терапевтическое лечение иммуномодулятором «Гепон», направленное на устранение симптомов НСКМ, проводилось после удаления протезных конструкций из полости рта.

Терапевтическую эффективность оценивали на основании сроков исчезновения субъективных и объективных признаков НСКМ. Клинические симптомы оценивали ежедневно и регистрировали в индивидуальной карте больного.

Клинические методы исследования включали в себя: сбор анамнеза жизни и заболевания; осмотр органов и тканей полости рта; выявление морфологических изменений СОР; оценку качества протезных конструкций; состояния височнонижнечелюстных суставов и высоты прикуса; пальпацию точек выхода тройничного нерва.

Проведены внутриротовые эпимукозные аллергологические тесты (ЭАТ) со стоматологическими конструкционными материалами (СКМ). Для этого использовали образцы пластмасс и сплавов металлов, которые имели вид плоского диска толщиной 2 мм и диаметром не менее 1,5 см. Тесты не проводили при обострении основного заболевания, а также, в период острых инфекционных заболеваний.

В смешанной слюне исследованы местные иммунные факторы защиты (ИЛ-8, ИЛ-10, С3а компонент комплемента) с помощью ИФА тест-системы «Цитокин». Забор смешанной слюны у пациентов всех групп проводили в первой половине дня до приема

пищи и чистки зубов. Забор смешанной слюны продолжался десять минут в стерильную пробирку с помощью одноразовой пипетки. Повторный забор смешанной слюны у пациентов 2 и 3 группы осуществляли аналогичным способом через 2 недели после окончания курса лечения иммуномодулятором «Гепон» или курса плацебо.

Данные обработаны статистически с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 6).

Результаты и обсуждение

Все больные 2 и 3 группы предъявляли жалобы на отечность, жжение СОР, гипосаливацию, гиперсаливацию, металлический привкус в полости рта (табл. 2).

Таблица 2.

Жалобы больных 2 и 3 группы с НСКМ.

Жалобы	Количество больных (n=40)
Жжение СОР	40 (100%)
Металлический привкус в полости рта	11 (27,5%)
Отечность СОР	6 (15%)
Гипосаливация	13 (32,5 %)
Гиперсаливация	5 (12,5%)
Ухудшение общего самочувствия	32 (80%)
Обострение сопутствующей соматической патологии	28 (70%)

В 80 % случаев больные отмечали ухудшение общего самочувствия, в 70% случаев - обострение соматической патологии.

Первичные и вторичные морфологические элементы поражения СОР (52,5%) отмечены у 21 пациента с НСКМ. При визуальном осмотре полости рта у 14 человек (35%) выявлено очаговое и диффузное воспаление СОР в месте контакта с протезными конструкциями (табл. 3).

Таблица 3.

Клинические проявления НСКМ у больных 2 и 3 групп.

Клинические проявления	Количество больных (n=40)
Катаральное воспаление СОР	14 (35%)
Петехиальные кровоизлияния	16 (40%)
Эрозии	1 (2,5%)
Лихеноидные изменения СОР	4 (10%)
Синдром жжения полости рта (СЖПР)	40 (100%)

Лихеноидные изменения СОР наблюдались у 7 человек с несъемными протезными конструкциями (штампованные коронки и мостовидные конструкции, выполненные из стали с напылением нитрида титана). У одного пациента с непереносимостью акриловых пластмасс на слизистой оболочки щек выявлены эрозии.

Появление клинических симптомов НСКМ у всех обследованных совпало с последним протезированием. В полости рта больных с НСКМ на момент обращения выявлены съемные (частичные и полные съемные пластиночные протезы, бюгельные протезы) и несъемные протезные конструкции (штампованные и литые коронки, мостовидные протезы), а также их сочетание (табл. 4).

Таблица 4.

Виды протезных конструкций у больных 2 и 3 групп с НСКМ.

Виды протезных конструкций	Количество больных (n=40)
Съемные протезные конструкции	4 (10%)
Несъемные протезные конструкции	3 (7,5%)
Сочетание съемных и несъемных протезных конструкций	33 (82,5%)

После удаление протезных конструкций из полости рта, всем больным 2 и 3 группы было проведено эпимукозное тестирование с целью выяснения природы НСКМ и выявления гаптена (сплав металла, мономер и пр.). Установлено, что причиной появления у больных жалоб и клинических признаков НСКМ, являлись материалы (сплав металла, акриловая пластмасса), из которых были изготовлены протезные конструкции (табл. 5).

Самый высокий процент положительных реакций при проведении внутриротовых ЭАТ со СКМ у пациентов 2 и 3 группы выявлен при исследовании образцов стали (12,5%) и акриловых пластмасс, изготовленных из «Фторакса» (27,5%).

Положительный ЭАТ только с одним из образцов СКМ наблюдался в 32,5% случаев. У 26 пациентов (65%) выявлена положительная реакция на несколько СКМ, только у 1 больного обнаружена непереносимость всех СКМ. Таким образом, у всех больных 2 и 3 группы выявлена причина субъективных и объективных проявлений НСКМ, развитию которой способствует сопутствующая соматическая патология.

Таблица 5.

Результаты ЭАТ у больных с НСКМ 2 и 3 групп (n=40).

СКМ	Количество больных, у которых СКМ использован для изготовления ортопедических конструкций	Количество больных с положительным ЭАТ на СКМ, использованным для изготовления ортопедических конструкций
Сталь	21 (52,5%)	5 (12,5%)
Кобальтохромовый сплав	10 (25%)	3 (7,5%)
Никель-хромовый сплав	13 (32,5%)	4 (10%)
Серебряно-палладиевый сплав	2 (5%)	1 (2,5%)
Этакрил	4 (10%)	2 (5%)
Фторакс	18 (45%)	11 (27,5%)
Редонт	5 (12,5%)	2 (5%)
Бесцветная пластмасса	4 (10%)	3 (7,5%)
Пластмассовые зубы «Эстедент»	26 (65%)	2 (5%)
Пластмассовые зубы «Ивокрил»	5 (12,5%)	1 (2,5%)
Синма М	17 (42,5%)	2 (5%)

Ранее нами было установлено, что в формировании НСКМ имеет значение повышенная чувствительность к СКМ, которая не опосредована аллергической реакцией немедленного типа. Возможны два других механизма развития НСКМ: 1) аллергическая реакция клеточного или цитотоксического типа, 2) комплемент-зависимая цитотоксичность. Оба механизма вполне вероятны для формирования НСКМ, поскольку в наших исследованиях, наряду с активизацией гуморального ответа и синтеза провоспалительных цитокинов, мы обнаружили гиперактивацию системы комплемента с увеличением количества С3а компонента, известного как анафилотоксин и хемоаттрактант [5].

Поэтому для оценки эффективности монотерапии иммуномодулятором «Гепон» в смешанной слюне пациентов 1,2 и 3 групп мы исследовали провоспалительные и противовоспалительные цитокины, С3а компонента комплемента (табл. 6).

Таблица 6.

Уровни цитокинов и С3а компонента комплемента в смешанной слюне пациентов 1, 2 и 3 групп.

Группа	ИЛ-10, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	С3а, нг/мл
1 группа (n=10)	1,18±0,58	49,45±9,3	0,24±0,17
2 группа (n=20)	2,97±1,27	185,6±20,96*	42,15±17,61*
3 группа (n=20)	4,43±1,32*	180,4±26,81*	17,41±7,18*

* - Достоверное отличие от соответствующего показателя контрольной группы (p<0,05)

У больных 2 и 3 группы статистически достоверно повышались уровни ИЛ-8 и С3а компонента комплемента, что подтверждает наличие клинических проявлений НСКМ в полости рта. Уровень противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) статистически достоверно отличается от данных контроля только у больных 3 группы, в то время как у обследованных 2 группы этот показатель имеет тенденцию к увеличению.

Учитывая характер изменения параметров местной защитной реакции у больных с НСКМ после удаления протезных конструкций из полости рта в качестве местного лечения использовали препарат «Гепон» (Россия ООО «ИММАФАРМА»).

Клинически использование иммуномодулятора «Гепон» уменьшало интенсивность воспалительного процесса и сокращало сроки исчезновения клинических признаков НСКМ. Так у большинства пациентов с НСКМ купирование воспалительного процесса происходило уже на 3-4 день использования препарат (табл. 7).

Таблица 7.

Сроки исчезновения клинических симптомов НСКМ у больных 2 и 3 групп.

Симптомы	Гепон (n=20)	Плацебо(n=20)
Катаральное воспаление СОР (n=14)	n=8	N=6
3-4 сутки	6 (75%)	-
5 сутки	2 (25%)	1 (16,7%)
6-7 сутки	-	5 (83,3%)
Петехиальные кровоизлияния (n=16)	n=9	N=7
3-4 сутки	7 (77,7%)	1 (14,3%)
5 сутки	2 (22,3%)	2(28,6%)

6-7 сутки	-	4 (57,1%)
Эрозии (n=1)	n=0	N=1
6-7 сутки	-	1 (100%)

У больных, использующих плацебо для местной медикаментозной обработки, исчезновение признаков воспаления СОР наблюдалось на 6-7 сутки.

После лечения «Гепоном» у пациентов 2 группы достоверно снижался уровень одного из основных провоспалительных цитокинов ИЛ-8 ($p < 0,05$), наблюдалась выраженная тенденция к снижению активности системы комплемента (снижался уровень С3а), при этом была тенденция к увеличению синтеза ИЛ-10 в смешанной слюне. Это свидетельствует об ослаблении местной воспалительной реакции под влиянием иммуномодулятора «Гепон» (табл. 8).

Таблица 8.

Уровни цитокинов и С3а компонента комплемента в смешанной слюне после лечения иммуномодулятором «Гепон» и плацебо.

Группа		ИЛ-10, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	С3а, нг/мл
1 группа (n=10)		1,18±0,58	49,45±9,3	0,24±0,17
2 группа (n=20)	До лечения Гепоном	2,97±1,27	185,6±20,96*	42,15±17,61*
	После лечения Гепоном	3,99±1,47	102,7±23,5*#	26,46±12,03*
3 группа (n=20)	До лечения плацебо	4,43±1,32*	180,4±26,81*	17,41±7,18*
	После лечения плацебо	6,36±1,72*	298,97±103,9*	47,8±17,1*

* - Достоверное отличие от соответствующего показателя контрольной группы ($p < 0,01 - 0,05$)

- Достоверное отличие показателей во 2 и 3 группе до и после лечебных мероприятий ($p < 0,01 - 0,05$)

У больных, получавших плацебо, уровень ИЛ-8 после лечения даже повышался, также как и С3а компонент комплемента. Однако наблюдалось повышение синтеза ИЛ-10, что,

возможно, компенсировало активность ИЛ-8 и С3а. Неполное восстановление баланса про- и противовоспалительных факторов в полости рта даже после лечения иммуномодулятором «Гепон» свидетельствует о хроническом течении НСКМ с предрасположенностью к рецидивированию, что обуславливает необходимость продолжения иммуномодулирующей терапии.

Выводы.

1. Иммуномодулятор «Гепон» обладает противовоспалительным эффектом, обеспечивает полноценную регенерацию СОР, за счет чего сокращаются сроки исчезновения симптомов и заживления СОР у больных с НСКМ.

2. Противовоспалительный эффект «Гепона» обусловлен изменением местного синтеза цитокинов, участвующих в воспалении, что подтверждается снижением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8, анафилатоксина и хемоаттрактанта С3а-компонента комплемента, увеличением синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в ротовой жидкости больных НСКМ после местного лечения иммуномодулятором.

3. Препарат можно использовать для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта. Для местной обработки полости рта с целью лечения основных симптомов НСКМ препарат назначается в виде полосканий по 0,01 мг в 5 мл воды или физ. раствора; интервал между сеансами – 2-3 дня. Курс лечения включает 3 медикаментозные обработки полости рта. Для достижения оптимальных показателей местной иммунорезистентности рекомендуется повторное проведение курса лечения иммуномодулятором «Гепон».

Список литературы

1. Василенко З.С. Функциональные и морфологические изменения в слизистой оболочке полости рта и ее рецепторном аппарате под влиянием съемных протезов: (Клинико-эксперим. исслед.): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: Спец.14.00.21 / З.С. Василенко; Киев. мед. ин-т им. А.А. Богомольца. – Киев, 1975. – 53с.
2. Гожая Л.Д. Аллергические заболевания в ортопедической стоматологии / Л.Д. Гожая. – М.: Медицина, 1988. – 160 с.
3. Джалилов Х.Р. Влияние сопутствующих заболеваний на течение непереносимости акриловых пластмасс // Теория и практика стоматологии: Сб. науч. Тр. / I Ташк. Гос. Мед. Инст. – Ташкент, 1991. – С. 51-54.
4. Жолудев С.Е. Клиника, диагностика, лечение и профилактика явлений непереносимости акриловых зубных протезов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: Спец.14.00.21 / С. Е. Жолудев; Урал. гос. мед.акад. – Екатеринбург, 1998.- 41 с.

5. Михайлова Е.С., Цимбалистов А.В., Шабашова Н.В., Фролова Е.В., Игнатъева С.М. Факторы местной иммунореактивности у больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов// Институт стоматологии. - №1. - 2005.- С. 63 - 65.
6. Непреева А.В. Влияние материалов зубных протезов на органы, ткани и среды организма (эксперим.-клин. исслед.): Автореф. дис. канд. мед. наук: Спец. 14.00.21 / А.В. Непреева. – Омск, 1996. – 15с.
7. Паттерсон Р. Аллергические болезни: Диагностика и лечение: Пер. с англ. / Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер; Отв. ред. чл.-кор. РАМН И.С. Гушин – М: ГЕОТАР Медицина, 2000. – С. 429-439.
8. Учайкин В.Ф. Гепон. Отечественный иммуномодулятор с противовоспалительной и противовирусной активностью для детей и взрослых / Пособие для врачей. – Москва, 2003. – 23 с.
9. Хабибулаева М.А. Влияние съемных пластиночных протезов на состояние структурной организации клеточных мембран слизистых оболочек полости рта и организма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.00.21 / М.А. Хабибуллаева; 1-й Ташк. гос. мед. ин-т. – Ташкент, 1993. – 16 с.
10. Цимбалистов А.В. Реабилитация больных с вторичным сниженным прикусом: Дис. ... д-ра мед. наук: Спец. 14.00.21 / А.В. Цимбалистов; С.-Петербур. МАПО МЗ и мед. пром. РФ. – СПб, 1996. – 219с.
11. Contact dermatitis from methyl methacrylate in an above-knee prosthesis / J. Foussereau, C. Cavellier, J.P. Protois, J. Deviller // Contact Dermatitis. – 1989. – Vol.20, N 1. – P. 69-70.
12. Djerassi E. [Contact allergy in stomatology as an occupational problem] / E. Djerassi, N. Berowa // Berufsdermatosen. – 1966. – Bd.14, N 5. – S. 225-233.
13. Hornstein O.P. [Inflammatory and systemic reactions of the mouth mucosa] / O.P. Hornstein // Arch. Otorhinolaryngol. - 1976. – Bd. 213, N 1. – S. 287- 331.
14. Kalish R.S. Allergy / Kalish R.S.; Ed. By A.P. Kaplan. – 2 ed. – Philadelphia; London etc.: W.B. Saunders Company, 1997. – P. 603-619.
15. Wiltshire W.A. Allergies to dental materials / W.A. Wiltshire, M.R. Ferreira, A.J. Ligthelm // Quintessence Int. - 1996. – Vol. 27, N 8. – P. 513-520.