

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ К КОМПОНЕНТАМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ДИАГНОСТИКИ

П.Л. Титов, А.М. Матвеев, А.Н. Горбачев, О.И. Цвирко

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

(ректор – д.м.н., проф. Рубникович С.П.),

г. Минск, Республика Беларусь

ortopedstom@bsmu.by

Резюме. Биологическая совместимость стоматологических материалов существенно важна для изготовления безопасных для здоровья пациентов зубных протезов. Большое количество исследований указывает на тот факт, что, подвергаясь процессам биodeградации, конструкции выделяют в среду полости рта множество компонентов. Эти вещества, распределяясь в полости рта или системно, играют ключевую роль в инициации развития неблагоприятных эффектов стоматологических материалов. Диагностика подобных состояний представляла и представляет актуальную и сложную проблему.

Ключевые слова: обзор, стоматологические материалы, аллергические реакции, побочные эффекты, диагностика

ALLERGIC REACTIONS TO THE COMPONENTS OF DENTAL MATERIALS AND THE POSSIBILITIES OF THEIR DIAGNOSTICS

P.L. Titov, A.M. Matveev, A.N. Gorbacev, O.I. Tsvirko

Belarusian State Medical University

(Rector - Doctor of Medical Sciences, Prof. Rubnikovich S.P.)

Minsk, Republic of Belarus

Summary. Most fixed restorations and removable dentures are made from casting alloys and polymers. Many orthodontic appliances are also fabricated from metallic biomaterials. It has been documented in vitro and in vivo, that restorations release to oral cavity many components due to biodegradation processes. Those products may be distributed systemically and locally and could play a significant role in the induction of oral or/and systemic immunoinflammatory conditions. The complex nature of most of the reactions requires in vivo and in vitro approach to the diagnostics.

Keywords: review, dental materials, biocompatibility, allergy, adverse effects, diagnostics.

Введение. Биологическая совместимость (биосовместимость) – способность материала вызывать адекватную биологическую реакцию в заданных условиях применения. Это определение подразумевает наличие определённой взаимосвязи между материалом, функцией, которую он выполняет, и организмом (биологической средой).

Характер биологического ответа организма на материал также может изменяться динамически – сам организм является динамической системой (болезни, старение); свойства материала могут измениться по истечении некоторого времени (биodeградация); может измениться характер нагрузок, прилагаемых к материалу

(изменения в окклюзионных взаимоотношениях или свойствах пищи). Любое из этих изменений может повлечь за собой изменение условий, которые первоначально вызывали адекватный биологический ответ организма. Взаимосвязь между материалом, его функцией и организмом постоянна и процесс динамического изменения характера их взаимодействий протекает непрерывно.

Практическому врачу важно понимать, что на сегодняшний день в стоматологии не существует “биологически инертных” материалов. Когда материал помещается в живую ткань (биологическую среду), он вступает во взаимодействия со сложными

биологическими системами и результатом этих взаимодействий является некоторый биологический ответ. Результат этих взаимодействий зависит от природы самого материала, биологической среды (организма) и функции, которую этот материал выполняет. В силу этого, как организм воздействует на материал, так и материал воздействует на организм. Биологическая инертность подразумевает отсутствие подобных взаимодействий. На сегодняшний день, мнение о том, что не существует на 100% инертных материалов, является доминирующим.

Несмотря на то, что все стоматологические материалы проходят многоуровневое тестирование биологической совместимости, регламентированное международными ISO/EN и национальными стандартами, частота и распространенность побочных реакций, связанных с их применением, достаточно велики. Используемые в настоящее время методики оценки биосовместимости далеко не во всех случаях могут на индивидуальном уровне предотвратить такие негативные эффекты стоматологических материалов и их компонентов, как цито- и генотоксичность, локальная токсичность, влияние на микрофлору полости рта и аллергизация.

Актуальность проблемы.

Международные исследования показывают, что частота побочных реакций на стоматологические материалы на практике не так уж и велика (около 1:400 случаев при зубопротезировании), но подобные реакции затрагивают довольно широкий спектр материалов, включающий дентальные сплавы, пломбировочные материалы, пластмассы и др. [1,2]. Отмечаются как местные, так и общие побочные реакции к компонентам материалов, использующихся в различных отраслях стоматологии. Выявлены единичные случаи острых аллергических (анафилаксии) реакций [3,4].

Результаты исследований, проведенных в Республике Беларусь, говорят о том, что местные и общие аллергические реакции при зубопротезировании наблюдаются примерно в 15% случаев [5].

Однако, вполне вероятно, что общее количество пациентов с неблагоприятными

эффектами стоматологических материалов даже занижено вследствие недостаточной информированности пациентов и врачей, отсутствия четких диагностических критериев и трудностей в интерпретации получаемых результатов.

Имеются данные, говорящие о росте числа контактных аллергических реакций у детей к различным материалам, включая пломбировочные и материалы, используемые в ортодонтии [6]. В индустриально развитых странах у порядка 40% детей отмечены аллергические реакции к пищевым продуктам и различного рода веществам.

Отягощенный аллергологический анамнез у детей позволяет сделать предварительные прогнозы относительно роста числа реакций гиперчувствительности в стоматологической практике у взрослых в будущем [7].

Существующий сегодня объём эпидемиологических данных по данной проблеме, и их структура являются недостаточными. Прослеживается лишь общая тенденция частоты встречаемости побочных реакций на стоматологические материалы на уровне менее 1% среди всего населения [8]. Однако, работа с подобными пациентами требует значительных временных и финансовых затрат при постановке диагноза и лечении.

Биодеградация стоматологических материалов. Среда полости рта предоставляет практически идеальные условия для поддержания процессов биодеградации стоматологических материалов – частые изменения pH и температуры в широком диапазоне значений, взаимодействие различных по составу материалов, действие различных химических веществ и ферментов полости рта, сочетанный эффект продуктов жизнедеятельности оральной микрофлоры и др. [9] В настоящий момент времени нет оснований полагать, что возможна реализация неблагоприятных эффектов стоматологических материалов или их компонентов без их предшествующей биодеградации. Для дентальных сплавов основными механизмами биодеградации являются коррозия и механический износ, а для большинства полимерных материалов и

пластмасс – растворение (гидролиз), механических износ и микробное разрушение. Коррозия металлических зубных протезов в полости рта ведет к ухудшению эстетики, изменению физических свойств и к нежелательным биологическим эффектам [10]. Побочные биологические эффекты при использовании металлических зубных протезов возникают вследствие процессов коррозии и последующего выхода ионов металлов в среду полости рта с образованием металлопротеиновых и металлоклеточных комплексов [11]. Биологическая деградация стоматологических материалов в условиях полости рта обуславливает в ряде случаев развитие таких общих и локальных патологических состояний, как аллергические реакции, локальные токсические стоматиты, синдром горящего рта, лихеноидные поражения и т.д.

Стоматологические материалы, как источник аллергенов. Продукты распада стоматологических материалов – химические элементы, простые и сложные неорганические соединения сами по себе антигенностью не обладают, но приобретают эту способность при конъюгации с высокомолекулярными белковыми носителями или в смеси с ними [12].

Ряд металлов, входящих в состав неблагородных дентальных сплавов (Ni, Co и Cr), являются сильными аллергенами и могут провоцировать местные (локализованные гингивиты и стоматиты, лихеноидные поражения слизистой оболочки, прогрессирующую резорбцию костной ткани, синдром горящего рта и др.), а также общие аллергические реакции (контактные дерматиты, бронхиальную астму) [13]. Имеются свидетельства о развитии аллергических реакций к Hg, Cu, Au, Pd и Cr [14].

По данным литературы, Ni чаще других металлов вызывает кожные аллергические реакции. Сенсибилизация к Ni выявляется у 10-20% населения. Эта ситуация, скорее всего, связана с широкой доступностью предметов, изготовленных из сплавов Ni в быту [15]. Некоторые исследования указывают на высокий уровень сенсибилизации к Ni у лиц, проходящих

ортодонтическое лечение. Большое число ортодонтических аппаратов конструктивно предусматривает наличие элементов из сплавов Ni (дуги, кламмера, коронки, лигатуры, брекетты и др.) с достаточно низкой коррозионной устойчивостью [6]. Помимо Ni, подобные сплавы часто содержат различное количество Cr и Co, которые часто вызывают сенсибилизацию организма [16]. Такие продукты деградации полимерных материалов, как акриловые и диакриловые мономеры, акселераторы реакции полимеризации, амины, фталаты, красители, формальдегид, гидрохинон и др., являются причиной возникновения общих и местных аллергических реакций [17].

Механизмы формирования аллергических реакций к продуктам биodeградации стоматологических материалов. Особенностью развития аллергий к компонентам стоматологических материалов является формирование реакций гиперчувствительности преимущественно замедленного типа (клеточных). Вещества вызывающие ГЗТ, отличаются низкой молекулярной массой и «слабыми» иммуногенными свойствами. Поэтому они не способны в достаточной мере стимулировать антителообразование. Иммунологическая реакция при ГЗТ обладает рядом отличительных особенностей. Иммунный ответ направлен не только к гаптену, как это имеет место при реакциях немедленного типа, но и к белку-носителю, причем специфичность в отношении антигена при ГЗТ выражена гораздо сильнее, чем при реакциях немедленного типа.

Кроме того, многие компоненты стоматологических материалов, являясь иммунологически инертными, все же могут вызывать иммунно-опосредованные побочные эффекты. Это находит объяснение в прогаптенной гипотезе, которая соотносится с гаптенной гипотезой. При этом постулируется, что иммунно-инертное соединение становится иммуногенным в процессе метаболизма. Эти побочные эффекты могут опосредоваться как IgE-и IgG-антителами, так и Т-клетками [18].

Наиболее частым механизмом иммунобиологического эффекта локальных реакций полости рта на компоненты стоматологических материалов являются

аллергические реакции IV типа (ГЗТ), протекающие обычно по типу аллергических контактных дерматитов и проявляется воспалительной реакцией в зоне непосредственного контакта с аллергеном [19]. И лишь небольшое количество исследований указывает на возможность формирования реакций I и III типа [20, 21].

Следует также отметить, что аллергические реакции на стоматологические материалы с проявлениями в полости рта статистически отмечаются гораздо реже, чем аллергические контактные дерматиты. Возможными объяснениями этому может служить наличие в полости рта достаточного количества слюны, которая элиминирует и снижает концентрацию антигенов. Уровень кератинизации поверхностных слоев слизистой оболочки полости рта гораздо ниже, чем кожных покровов, что несколько затрудняет превращение гаптенов в полноценные антигены. Более активная васкуляризация слизистой оболочки в сравнении с кожными покровами также способствует быстрой элиминации аллергенов из зоны контакта материала и слизистой оболочки. Указанные выше факторы в некоторой мере объясняют более высокую толерантность слизистой оболочки полости рта по сравнению с кожными покровами [22].

Симптомокомплекс, обусловленный негативным воздействием материалов зубных протезов. Все симптомы у пациентов с побочными реакциями на дентальные сплавы можно разделить на две группы: **субъективные**, которые базируются на жалобах и ощущениях пациента и не могут быть верифицированы, и **объективные**, которые могут быть подтверждены в результате клинического обследования и специальных методов диагностики.

В литературе описан достаточно широкий спектр возможных симптомов, возникающих при формировании аллергических реакций к компонентам стоматологических материалов: локальные гингивиты, красный плоский лишай, лихеноидные поражения слизистой оболочки, синдром горящего рта, мультиформная эритема, лейкоплакия, лейкоэритроплазия, эритроплазия, пузырьчатка, глоссодиния, язвенные и афтозные стоматиты, хейлиты, глосситы,

маргинальные периодонтиты и т.д. В подобных ситуациях возможно также и наличие экстраоральных проявлений: экземы, дерматита, аллопеции, эритемы, конъюнктивита, генитального мукозита, астмы и т.д.

В целом субъективные и объективные симптомы отрицательного действия стоматологических материалов отличаются большим разнообразием, однако подобная симптоматика не является патогномоничной и характерна для целого ряда других заболеваний и состояний организма. Большинство локальных клинических симптомов, выявляемых у пациентов с жалобами на отрицательное действие материалов зубных протезов, характерны и для таких широко распространенных стоматологических заболеваний как гингивиты и маргинальные периодонтиты. Кроме того, схожие симптомы могут являться следствием общих заболеваний и приема медикаментов.

В связи с этим адекватная диагностика отрицательного воздействия компонентов материалов зубных протезов на организм представляла и представляет значительную проблему.

Диагностика аллергических реакций, вызванных материалами зубных протезов. Часто постановка диагноза при подозрении на наличие аллергической реакции к компонентам материалов зубных протезов является затруднительной. На сегодняшний день диагностика подобных состояний проводится по общепринятой схеме диагностики лекарственных аллергий. Достоверными диагностическими критериями аллергических реакций к компонентам стоматологических материалов служат следующие признаки: установление четкой причинно-следственной связи между фактом зубопротезирования и появлением клинической симптоматики; наличие отягощенного аллергоанамнеза; смягчение или полное исчезновение симптомов после элиминации причинных конструкций; исключение других видов негативного воздействия на органы и ткани полости рта (конструктивные и технологические недостатки протезов, токсическое действие); исключение местной и общей патологии,

имеющей схожую симптоматику; положительные результаты аллергологических и иммунологических *in vivo* и *in vitro* методов.

При сборе **аллергологического анамнеза** ключевыми являются следующие факторы: наличие или отсутствие аллергических реакций к металлам и сплавам в быту, а также наличие или отсутствие четкой причинно-следственной связи появления характерных жалоб с фактом зубопротезирования.

В Республике Беларусь разработаны и предложены к использованию оригинальные опросники (анкеты), позволяющие на массовом уровне проводить анкетирование пациентов с целью прогнозирования аллергических реакций в стоматологии [23]. По данным литературы, у достаточно большой части пациентов этой группы ранее наблюдались аллергические реакции при использовании предметов обихода, изготовленных из неблагородных сплавов (нательные украшения, бижутерия, пуговицы, оправы для очков, браслеты и др.). Для адекватной диагностики аллергических реакций к металлам, входящим в состав дентальных сплавов, необходимо наличие четкой временной (причинно-следственной) связи между фактом зубопротезирования и развитием соответствующей симптоматики. К сожалению, большинство пациентов с жалобами на неблагоприятное воздействие материалов зубных протезов затрудняются четко обозначить эту причинно-следственную связь.

Анализ клинических проявлений не может служить достаточным основанием для достоверной диагностики в силу большого разнообразия как общих, так и местных симптомов. Большинство локальных клинических симптомов, выявляемых у пациентов с жалобами на отрицательное воздействие стоматологических сплавов, характерно и для таких широко распространенных стоматологических заболеваний, как гингивиты и маргинальные периодонтиты. Кроме того, схожие симптомы могут являться следствием общих заболеваний и приема медикаментов.

Поэтому при несомненной диагностической значимости этапов сбора

аллергологического анамнеза и анализа клинических проявлений существует необходимость применения специальных методов *in vivo* и *in vitro* диагностики. Однако, лабораторные исследования должны иметь научное обоснование, поскольку механизмы возникновения аллергических реакций существенно отличаются.

IN VIVO диагностика аллергических реакций к материалам зубных протезов. Методы *in vivo* представляют собой большую группу методов, в которых действие аллергенов испытывается непосредственно на самом пациенте. Обычно воздействию аллергена подвергаются кожные покровы, которые контактируют с минимальным количеством тестовой субстанции.

Провокационные *in vivo* методики проводятся непосредственно на шоковом органе (орган, где непосредственно развиваются клинические проявления аллергической реакции) – кожных покровах или слизистой оболочке. Провокационные методы имеют свои особенности проведения в зависимости от анатомической области. *In vivo* методики являются достаточно точными, хотя и несут риск возникновения серьезных осложнений. Поэтому их модифицируют различными способами, пытаясь обезопасить, но при этом зачастую теряется полноценность диагностики. Провокационные методики должны проводиться только аллергологом. Пациент должен быть проинформирован о возможных осложнениях и дать согласие на их выполнение. После проведения аллерготестирования пациент должен находиться под наблюдением не менее 45 минут. Такие провокационные тесты как **подъязычный тест** или **слизисто-десневой тест** применительно к компонентам материалов зубных протезов имеют очень ограниченное применение из-за большого количества тестовых субстанций, их разнородной химической структуры, возможности раздражающего действия веществ и невозможности проведения одномоментного к ним тестирования.

Наиболее широко используемым и клинически значимым методом диагностики гиперчувствительности к компонентам

стоматологических материалов *in vivo* являются аппликационные тесты, относящиеся к группе провокационных тестов.

Аппликационные накожные тесты, как правило, применяются для диагностики реакций гиперчувствительности замедленного (IV) типа. Согласно AAD (American Academy of Dermatology) и ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) результаты кожных тестов являются основой для диагностики аллергических контактных дерматитов.

В литературе описан ряд исследований, в которых аппликаторы особой конструкции с антигенами крепились к твердому небу. Однако результаты, полученные в ходе этих исследований, практически не отличаются от результатов кожного аллерготестирования.

Тесты могут проводиться как с индивидуально изготовленными аппликаторами, так и с готовыми наборами антигенов – Finn Chambers (Epitest, Финляндия), T.R.U.E. Test (Mekos, Дания), Dental Screening Series (Chemotechnique Diagnostics, Швеция). Для получения стандартизированных результатов в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях применяются готовые наборы стандартных антигенов типа: European Standard and Dental Material Series, TRUE Test Standard Series, German Contact Dermatitis Group Series, Nordic Institute Dental Series.

Кожное аллерготестирование имеет ряд неоспоримых преимуществ: подобные тесты легко осуществимы, достаточно дешевы и не требуют дорогостоящего оборудования, результаты тестов можно получить через сравнительно небольшой промежуток времени [24]. В силу этих качеств кожное аллерготестирование в настоящее время де-факто является “золотым стандартом” для диагностики контактных реакций IV-типа.

Однако ряд факторов не позволяет считать кожное аллерготестирование “идеальным” методом диагностики:

Существует возможность субъективного подхода к оценке результатов;

Возможно наличие ложноположительных реакций, которые обусловлены наличием раздражающих кожные покровы тестовых субстанций;

В ряде случаев, не представляется возможным использовать в качестве тестовой субстанции вещества, аналогичные по химической структуре продуктам биodeградации стоматологических материалов;

Строение слизистой оболочки полости рта все же отличается от строения кожных покровов;

Активные вещества тестовых субстанций имеют намного большую биодоступность, чем компоненты материала в составе зубных протезов;

Кожные тесты, являясь провокационными методиками диагностики, могут сами по себе привести к развитию сенсибилизации организма или к появлению выраженной клинической реакции у сенсибилизированных пациентов.

IN VITRO диагностика аллергических реакций к материалам зубных протезов. Исходя из вышеперечисленных фактов, создание более безопасных для пациентов и достоверных методов *in vitro* диагностики реакций гиперчувствительности к компонентам зубопротезных материалов является приоритетным направлением в данной области. В этой группе методов в лаборатории исследуется взятый у пациентов биологический материал, обычно периферическая кровь.

В настоящий момент времени осуществляются попытки разработки или адаптации ряда методик для решения проблемы диагностики реакций гиперчувствительности IV типа.

С помощью лабораторных методов диагностики наличие сенсибилизированных к компонентам стоматологических материалов (гаптенам) Т-лимфоцитов можно выявить по следующим признакам: изменению спектра продуцируемых цитокинов; усилению пролиферации Т-клеток при стимуляции аллергеном; выраженности экспрессии молекул активации – маркеров (CD25, CD69, CD71 и др.).

РБТЛ, Реакция бластной трансформации лимфоцитов (Lymphocyte Transformation Test, LTT) – основа на способности лимфоцитов превращаться в делящиеся клетки (феномен пролиферации)

– бласты, в результате их инкубации со специфическими антигенами или аллерегенами, к которым сенсibilизированы данные лимфоциты. Пролиферация лимфоцитов определяется по репликации ДНК, которые помечаются радиоактивными или флюоресцирующими метками. В последующем рассчитывается фактор пролиферации (индекс стимуляции). Чувствительность этого метода и достоверность получаемых данных пока не могут сравниться с методом кожного аллерготестирования. Модификацией РБТЛ является достаточно известный коммерческий тест MELISA (Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay), который, возможно, имеет большую достоверность результатов по сравнению с оригинальной методикой. Кроме того, метод сложен в постановке и длителен (занимает 3-6 суток) [25].

Перспективным является также использование методов иммуноферментного анализа для диагностики гиперчувствительности к металлам. Такие тесты, как ELISpot (Enzyme-Linked ImmunoSpot) и ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), позволяют оценить характер Т-клеточного иммунного ответа по **изменению спектра продуцируемых аллергенспецифических цитокинов** (IFN- γ , IL-2, IL4 и др.) в ответ на стимуляцию лимфоцитов антигенами. Однако диагностические критерии этих методов также еще находятся в стадии разработки и достаточно далеки от внедрения в практику [26].

Усиление пролиферативной активности иммунных лимфоцитов периферической крови при стимуляции антигеном можно оценить по **выраженности экспрессии молекул активации** – клеточных маркеров CD25 (рецептор интерлейкина-2), CD69 (ранний маркер лимфоцитарной активности), CD71 (трансферриновый рецептор) и других. Выявление вышеуказанных маркеров проводят с помощью моноклональных антител против поверхностных маркеров активации лимфоцитов человека, конъюгированных различными флюоресцирующими метками, с последующим учетом методом непрямой

проточной цитофлюорометрии. Методика находится на этапе научных исследований, достоверность полученных с ее помощью результатов существенно зависит от химической природы антигена.

Реализация на практике подобных методик требует хорошо оснащенной лаборатории, высококвалифицированного персонала и достаточно большого количества времени. Проведение теста MELISA на 15 антигенов требует 10 дней и выполняется всего в 15 аккредитованных лабораториях в Европе, США, Канаде и Новой Зеландии.

Вместе с тем, такие часто используемые в аллергологических исследованиях методики, как “тест Шелли”, реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), реакция преципитации, радиоаллергосорбентный тест (РАСТ, RAST) и иммуноферментный метод (ИФА) для определения специфических IgE, IgG, IgM предназначены для определения антител и не выявляют клеточно-опосредованных реакций гиперчувствительности IV типа

Нижеприведенные лабораторные методики используются для диагностики аллергических реакций немедленного типа и их применения для выявления реакций гиперчувствительности IV типа не является достоверным и научно обоснованным:

Определение общего IgE и аллергенспецифических IgE антител к предполагаемым антигенам методами ИФА (иммуноферментный анализ), РИА (радиоиммунный анализ) и РАСТ (радиоаллергосорбентный тест). Признаками наличия аллергической реакции считается поддержание общего IgE свыше 120 МЕ ед/мл или обнаружение специфических IgE антител к тем или иным аллергенам в сыворотке крови. Методика используется для определения гиперчувствительности немедленного типа.

Непрямой тест дегрануляции базофилов и тучных клеток (РДТК) используется для выявления IgE антител к аллергену. Метод основан на том, что базофилы и тучные клетки (обычно используют клетки кроликов или лабораторных крыс) благодаря наличию на их поверхности рецепторов могут связывать

фрагменты специфических IgE-антител сыворотки крови пациента. После добавления в реакционную среду соответствующего аллергена происходит дегрануляция этих клеток. Методика зависима от реактивности организма лабораторных животных и также используется для выявления гиперчувствительности немедленного типа.

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) позволяет выявить IgM или IgG антитела к предполагаемому антигену. В ее основе лежит феномен агглютинации эритроцитов или других подходящих по размеру частиц, нагруженных аллергеном, если в испытуемой диагностической жидкости присутствуют антитела к данному аллергену. Этот метод используют для выявления лекарственных аллергических реакций немедленного типа.

Пероксидазный тест – суть его состоит в инкубации клеток периферической крови с аллергеном с последующим определением количества выделившейся пероксидазы тетраметилбензидиновым окрашиванием. Он основывается на том факте, что все гранулоциты периферической крови в своих гранулах наряду с другими биологически активными веществами содержат миелопероксидазу. При дегрануляции этих клеток миелопероксидаза в достаточном количестве выбрасывается в окружающую среду и ее легко выявить путем окрашивания. Пероксидазный тест направлен на выявление реакций немедленного типа.

На данный момент времени ни одна из существующих *in vitro* методик пока не стала универсальным и признанным методом диагностики аллергических реакций компонентам материалов зубных протезов, способным дать воспроизводимые и достоверные результаты.

Тест элиминации аллергена. Исходя из понимания природы контактных аллергических реакций было бы логично предположить, что удаление из полости рта причинных протезов (элиминация антигена), содержащих аллерген, вызвавшие сенсibilизацию организма, должно привести к исчезновению клинической картины через несколько дней или недель.

Однако, анализ опубликованных по данной тематике результатов исследований указывает на возможность исчезновения клинических симптомов после элиминации антигена в 48-95% случаев. Это означает, что у значительной части пациентов соответствующая симптоматика не прекращается и после удаления зубных протезов. Этот феномен можно объяснить либо неаллергической природой патологических процессов, либо недостаточной достоверностью применяемых методов диагностики или, возможно, комбинацией этих факторов

Заключение

Применяемые сегодня лабораторные методы аллергодиагностики выявляют только состояние сенсibilизации, то есть наличие антител или сенсibilизированных лимфоцитов, подтверждая, что у обследуемого пациента был контакт с данным аллергеном. Методы *in vitro* диагностики определяют аллерген-специфические молекулы и продукты специфического ответа клеток и тканей, что не равнозначно наличию и степени аллерген-специфической гиперчувствительности организма и не характеризует клиническую значимость аллергена.

Не смотря на значительный прогресс в области получения новых знаний о механизмах формирования аллергических реакций к компонентам стоматологических материалов, в настоящее время ни одна из лабораторных методик не является общепринятым (фактическим или отраслевым) стандартом для диагностики аллергических реакций IV типа. Для аллергенов различной структуры чувствительность этих методов может сильно различаться.

Диагностические критерии высокоспецифичных лабораторных методик все еще находятся в стадии разработки, и для достижения клинически значимых результатов может потребоваться немало времени.

Литература

1. Мойсейчик П.Н. Диагностика, прогнозирование и профилактика аллергий при зубном протезировании. [Автореф. дис. ... канд. мед. наук]. М.; 2000.
2. Schmalz G. Biological interactions of dental cast alloys with oral tissues. *Trans Acad Dent Mater* 1999; 13:97-114.
3. Evrard L, Parent D. Oral allergies to dental materials. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2010 May 21;49(1):14-8.
4. Дубова Л.В., Воложин А.И., Лебедева И.Ю. Профилактика непереносимости к сплавам металлов. *Цвет. металлы*. 2009;3:39-41.
5. Марков Б.П., Джириков Ю.А. Профилактика непереносимости металлических включений в полости рта. *Стоматология*. 1995;74(1):52-54.
6. Kettelarij JA, Lidén C, Axén E, Julander A. Cobalt, nickel and chromium release from dental tools and alloys. *Contact Dermatitis*. 2014 Jan;70(1):3-10.
7. Muris J, Goossens A, Gonçalo M, Bircher AJ, Giménez-Arnau A, Foti C, Rustemeyer T, Feilzer AJ, Kleverlaan C. Sensitization to palladium and nickel in Europe and the relationship with oral disease and dental alloys. *J. Contact Dermatitis*. 2015 May;72(5):286-96.
8. Chakravarthi S, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. Allergy and orthodontics. *J Orthod Sci*. 2012 Oct;1(4):83-7.
9. Кравец Т.П., Кравец М.Ю. Непереносимость металлических зубных протезов. *Ортопедическая стоматология*. 2008;4:34-38.
10. Feilzer AJ, Kleverlaan CJ, Prahl C, Muris J. Systemic reactions to orally applied metal alloys. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2013 Jun;120(6):335-41.
11. Vilaplana J, Romaguera C. Contact dermatitis and adverse oral mucous membrane reactions related to the use of dental prostheses. *Contact Dermatitis* 2000;43:183-4.
12. Stejskal V. Metals as a common trigger of inflammation resulting in non-specific symptoms: diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J*. 2014 Dec;16(12):753-8.
13. Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic Reactions to Dental Materials. *J Clin Diagn Res*. 2015 Oct;9(10):ZE04-9.
14. Milheiro A, Nozaki K, Kleverlaan CJ, Muris J, Miura H, Feilzer A. In vitro cytotoxicity of metallic ions released from dental alloys. *J. Odontology*. 2016 May;104(2):136-42.
15. Максимовский Ю.М., Гринин В.М., Горбов С.И., Караголин Ю.А. Биосовместимость сплавов, используемых в стоматологии. *Стоматология*. 2000;4:73-76.
16. Дубова Л.В., Воложин А.И., Бабахин А.А. Биосовместимость стоматологических материалов — оценка безопасности по способности к гистаминолиберации. *Стоматология*. 2006;85(4):27-34.
17. Мойсейчик П.Н. Аллергологическое тестирование как этап углубленного обследования стоматологических больных. *Соврем. стоматология*. 1999;2:16-17.
18. Levi L, Barak S, Katz J. Allergic reactions associated with metal alloys in porcelain-fused-to-metal fixed prosthodontic devices. *Quintessence Int*. 2012 Nov-Dec;43(10):871-7.
19. Pigatto PD, Brambilla L, Ferrucci S, Zerboni R, Somalvico F, Guzzi G. Systemic allergic contact dermatitis associated with allergy to intraoral metals. *Dermatol Online J*. 2014 Oct 15;20(10).
20. Porter SR, Scully C. Adverse drug reactions in the mouth. *Clin Dermatol*. 2000 Sep-Oct;18(5):525-32.
21. Minciullo PL, Paolino G, Vacca M, Gangemi S, Nettis E. Unmet diagnostic needs in contact oral mucosal allergies. *Clin Mol Allergy*. 2016 Sep 1;14(1):10.
22. Schwarz I, Bokanovic D, Aberer W. Mucosal diseases from an allergological perspective. *Hautarzt*. 2016 Oct;67(10):780-785.
23. Kulkarni P, Agrawal S, Bansal A, Jain A, Tiwari U, Anand A. Assessment of nickel release from various dental appliances used routinely in pediatric dentistry. *Indian J Dent*. 2016 Apr-Jun;7(2):81-5.
24. Лебедев К.А., Журилы Н.Б., Митронин А.В., Понякина И.Д. Причины непереносимости стоматологических материалов. *Стоматология для всех*. 2007;2:18-23.
25. Тимов П.Л. Оценка сенсибилизации организма к ионам металлов in vivo у лиц с предполагаемым неблагоприятным локальным воздействием денальных сплавов. *Белор. мед. журн.* 2004;4:89-92.
26. Sharma R, Handa S, De D, Radotra BD, Rattan V. Role of dental restoration materials in oral mucosal lichenoid lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015 Sep-Oct;81(5):478-84.