

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

РОЛЬ ГРАНУЛОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ НА ЗУБОПРОТЕЗНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОД ЕЕ ДИАГНОСТИКИ

КАРПУК И.Ю.*, НОВИКОВ Д.К.***, КАРПУК Н.А.***, СЕМЕНОВА И.В.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии,*
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК,**
кафедра терапевтической стоматологии***

Резюме. Целью данного исследования было установление роли гранулоцитов в патогенезе развития аллергии на зубопротезные материалы; разработка и клиническая апробация метода выявления сенсибилизации к металлам путем оценки индуцированного ими специфического повреждения гранулоцитов.

Были обследованы пациенты с аллергией на металлы (n=61) и пациенты без аллергии на металлы (n=26).

В результате данного исследования было установлено, что диагностическая эффективность реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) с раствором соли NiCl_2 составила 86,9%, с раствором соли CrCl_3 – 85,9%, с раствором соли CoCl_2 – 92%, с раствором соли CuCl_2 – 85,2%, что говорит о возможности использования РАПЛ для диагностики аллергии к металлам.

Нами было сделано заключение, что предложенный подход диагностики аллергии на металлы учитывает важные этапы развития аллергической реакции и является безопасным для пациента.

Ключевые слова: аллергия, гранулоциты, зубопротезные материалы, патогенез, диагностика.

Abstract. The purpose of the present research was to establish the role of granulocytes in the pathogenesis of the development of an allergy to dentoprosthetic materials; to work out and clinically test the method of revealing sensitization to metals by means of an estimation of the specific granulocytes damage induced by them.

Patients with an allergy to metals (n=61) and those without it (n=26) were examined.

As a result of this study it was determined that the diagnostic efficiency of allergen induced damage of leukocytes reaction with the solution of salt NiCl_2 made up 86,9%, with the solution of salt CrCl_3 – 85,9%, with the solution of salt CoCl_2 – 92%, with the solution of salt CuCl_2 – 85,2% that testifies to the possibility to use allergen induced damage of leukocytes reaction for the diagnosing of an allergy to metals.

We conclude that the suggested approach to the diagnosis of an allergy to metals takes into account important stages of allergic reaction development and is safe for patients.

Key words: allergy, granulocytes, dentoprosthetic materials, pathogenesis, diagnosis.

Результаты изучения заболеваемости и распространенности аллергических болезней в разных странах сви-

детельствуют о том, что в настоящее время их количество неуклонно растет [1, 2]. Анализ специальной литературы убедительно показывает, что изучение иммуномодулирующего действия стоматологических материалов является весьма актуальным новым научным направлением современного биоматериаловедения. Однако к настоящему времени этот эффект изучен явно недостаточно для разработки научно обо-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапевтической стоматологии. Тел.моб.: +375 (29) 711-97-36, e-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Наталья Анатольевна.

снованных рекомендаций по выявлению аллергии у пациентов с непереносимостью металлических изделий.

Диагноз атопии правомочен при подтверждении аллергоанамнеза результатом провокационных проб [3, 4, 5]. Специфическое аллергологическое обследование, проводимое *in vitro*, является необходимым этапом при постановке диагноза «аллергия» [4]. Специальные лабораторные пробы, проводимые с клетками больного и аллергеном, по сути и являются провокационными пробами, которые можно применять без опасения развития побочных эффектов [1].

В связи с этим необходимо иметь методы, задачей которых является выявление непереносимости металлов *in vitro* с целью отбора инертных для конкретного компрометированного или относящегося к группе риска пациента на основе наиболее эффективных методов исследования *in vitro* и *in vivo*.

Методов лабораторной аллергодиагностики, выявляющих и учитывающих все типы реакций, практически нет в арсенале аллергологов и врачей-лаборантов. В связи с этим стоит важная задача разработки новых и совершенствования имеющихся методов аллергодиагностики, что и определяет актуальность настоящей работы [6-8, 9].

Целью исследования были разработка и клиническая апробация метода выявления сенсibilизации к металлам путем оценки индуцированного ими специфического повреждения гранулоцитов.

Методы

Нами был обследован 61 пациент с непереносимостью металлических изделий (застежек на одежде, бижутерии, посуды, монет, наручных часов, зубопротезных сплавов), у которых, по результатам аппликационного тестирования, выявлена аллергия на растворы солей: NiCl_2 ($n=35$), CrCl_3 ($n=31$), CoCl_2 ($n=24$), CuCl_2 ($n=21$).

В контрольную группу вошли 26 практически здоровых человек, не предъ-

являющих жалоб на непереносимость металлов и не имеющих тяжелых общесоматических и гормональных заболеваний. Для большей точности результатов исследования (исключения положительных результатов за счет наличия сенсibilизации к металлам без характерных клинических проявлений) планировалось включение пациентов в данную группу без металлических включений в полости рта, однако если учесть, что в развитых странах мира к 40 годам практически все население имеет в ротовой полости чужеродные зубопротезные материалы, мы включали пациентов с количеством зубопротезных единиц не более 5, время пользования которыми составляло менее 5 лет.

Все пациенты, включенные в исследование, дали и собственноручно заполнили добровольное информированное согласие на участие в работе.

Сформированные группы сопоставимы по возрастной и половой категориям.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов с аллергией на раствор соли NiCl_2 ($n=35$) у 28 (80%) пациентов результаты реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) лабораторной диагностики были положительными и у 7 (20%) пациентов – отрицательными.

У пациентов с аллергией на раствор соли CrCl_3 ($n=31$) количество положительных результатов РАПЛ составило 24 (77,4%), отрицательных 7 (22,6%) (табл. 1).

В выборке группы пациентов с положительным аллергоанамнезом на раствор соли CoCl_2 ($n=24$) положительные результаты РАПЛ наблюдались у 21 (87,5%) пациентов, отрицательные у 3 (12,5%) пациентов.

При обследовании пациентов при помощи РАПЛ на раствор соли CuCl_2 ($n=21$) положительные результаты были получены у 16 (76,2%) пациентов, отрицательные у 5 (23,8%) пациентов.

В контрольной группе ($n=26$) наблюдались следующие результаты: при по-

Таблица 1

**Расчет диагностических коэффициентов для растворов солей металлов
в группах, обследованных РАПЛ**

Растворы солей металлов	Истинно положительные	Ложно-положительные	Истинно отрицательные	Ложно-отрицательные	Диагностическая чувствительность теста, %	Диагностическая специфичность теста, %	Диагностическая эффективность теста, %
NiCl ₂	29	2	24	6	82,9%	92,3%	86,9%
CrCl ₃	24	1	25	7	77,4%	96,2%	85,9%
CoCl ₂	21	1	25	3	87,5%	96,2%	92%
CuCl ₂	16	2	24	5	76,2%	92,3%	85,2%

становке РАПЛ с раствором соли NiCl₂ положительные результаты получены у 2 (7,7%) пациентов, отрицательные – у 24 (92,3%) пациентов; с раствором соли CrCl₃ положительный результат отмечен у 1 (3,8%) пациента, отрицательные результаты – у 25 (96,2%) пациентов; с раствором соли CoCl₂ положительный результат выявлен у 1 (3,8%) пациента, отрицательные – у 25 (96,2%) пациентов; с раствором соли CuCl₂ положительные результаты отмечены у 2 (7,7%) пациентов, отрицательные – у 24 (92,3%) пациентов.

Корреляционный анализ результатов РАПЛ показал наличие корреляции между 0,01% растворами солей CrCl₃ и CoCl₂ ($r=0,43$; $p=0,0005$), что по нашему мнению связано с широким распространением кобальто-хромовых сплавов в стоматологической практике и в быту.

Возможность использования предложенных тестов аллергодиагностики оценивали, рассчитывая показатели диагностической чувствительности, специфичности и эффективности [6].

Положительные результаты РАПЛ в группе пациентов с выявленной *in vivo* сенсibilizацией к растворам солей металлов считали истинно положительными (ИП), а отрицательные – ложноотрицательными (ЛО).

Отрицательные результаты у пациентов контрольной группы считали истинно

отрицательными (ИО), а положительные – ложноположительными (ЛП).

Диагностическую специфичность теста (ДС) – способность теста давать отрицательные результаты у здоровых людей рассчитывали по формуле 1:

$$ДС = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \times 100\% \quad (1)$$

Диагностическую чувствительность теста (ДЧ) – способность теста выявить аллергию у больных рассчитывали по формуле 2:

$$ДЧ = \frac{ИП}{ИП + ЛО} \times 100\% \quad (2)$$

Диагностическую эффективность теста (ДЭ) – способность теста правильно отличать больных аллергией от здоровых рассчитывали по формуле 3:

$$ДЭ = \frac{ИП + ИО}{ИП + ЛП + ИО + ЛО} \times 100\% \quad (3)$$

где ИО – истинно отрицательные, ЛО – ложноотрицательные, ЛП – ложноположительные результаты исследования,

ИП – истинно положительные.

По результатам РАПЛ в опытной и контрольной группах подсчитывалось количество истинно положительных (ИП),

истинно отрицательных (ИО), ложноположительных (ЛП), ложноотрицательных (ЛО) результатов (табл. 1).

Разработанная реакция алергениндуцированного повреждения лейкоцитов для диагностики аллергии на металлические изделия оказалась эффективной у пациентов с непереносимостью металлов.

В результате обследования выборок опытной и контрольной групп (отличие между результатами обследования опытных и контрольной группами РАПЛ с $p_{\text{Fisher}} < 0,001$) были установлены диагностические коэффициенты для РАПЛ с растворами солей металлов.

Расчет диагностических коэффициентов для РАПЛ с раствором соли NiCl_2 :

$$\text{ДС} = (24/24+2) \times 100\% = 92,3\%$$

$$\text{ДЧ} = (29/29+6) \times 100\% = 82,9\%$$

$$\text{ДЭ} = (29 + 24)/(29 + 2 + 24 + 6) = 53/61 \times 100\% = 86,9\%$$

Расчет диагностических коэффициентов для РАПЛ с раствором соли CrCl_3 :

$$\text{ДС} = (25/25+1) \times 100\% = 96,2\%$$

$$\text{ДЧ} = (24/24+7) \times 100\% = 77,4\%$$

$$\text{ДЭ} = (24 + 25)/(24 + 1 + 25 + 7) = 49/57 \times 100\% = 85,9\%$$

Расчет диагностических коэффициентов для РАПЛ с раствором соли CoCl_2 :

$$\text{ДС} = (25/25+1) \times 100\% = 96,2\%$$

$$\text{ДЧ} = (21/21+3) \times 100\% = 87,5\%$$

$$\text{ДЭ} = (21 + 25)/(21 + 1 + 25 + 3) = 46/50 \times 100\% = 92\%$$

Расчет диагностических коэффициентов для РАПЛ с раствором соли CuCl_2 :

$$\text{ДС} = (24/24+2) \times 100\% = 92,3\%$$

$$\text{ДЧ} = (16/16+5) \times 100\% = 76,2\%$$

$$\text{ДЭ} = (16 + 24)/(16 + 2 + 24 + 5) = 40/47 \times 100\% = 85,2\%$$

Вышеизложенное позволяет рекомендовать реакцию алергениндуцированного повреждения лейкоцитов, для диагностики аллергии на металлы у лиц с риском возникновения непереносимости металлических изделий, в особенности несъемных ортопедических конструкций.

Использование метода диагностики аллергии в реакции алергениндуцированного повреждения лейкоцитов имеет

определенные преимущества (большая простота метода, экономия в стоимости диагностических наборов, высокая производительность).

Метод предлагается использовать для диагностики аллергии на металлы. Преимуществом является то, что, предлагаемый метод имеет диагностическое значение, т.к. позволяет выявлять у больных причинно-значимый антиген или аллерген. С учетом того, что ИФА-системы для диагностики, как правило, импортные, стоимость одного определения методом ИФА составляет не менее 36 000 белорусских рублей, а стоимость одного определения методом составляет 2400 белорусских рублей.

Таким образом, оптимизированы условия постановки реакции алергениндуцированного повреждения лейкоцитов, выявляющей сенсibilизацию гранулоцитов к растворам солей металлов. Реакция обладает достаточно высокими чувствительностью, специфичностью и эффективностью и может быть рекомендована для широкого использования в клинике. Она имеет определенные преимущества перед другими методами диагностики аллергии *in vitro*: экономия времени проведения реакции и методическая простота позволяют достигнуть высоких диагностических коэффициентов эффективности при обследовании РАПЛ:

с раствором соли NiCl_2 (диагностическая чувствительность – 82,9%, диагностическая специфичность – 92,3% и диагностическая эффективность – 86,9%);

с раствором соли CrCl_3 (диагностическая чувствительность – 77,4%, диагностическая специфичность – 96,2% и диагностическая эффективность – 85,9%);

с раствором соли CoCl_2 (диагностическая чувствительность – 87,5%, диагностическая специфичность – 96,2% и диагностическая эффективность – 92%);

с раствором соли CuCl_2 (диагностическая чувствительность – 76,2%, диагностическая специфичность – 92,3% и диагностическая эффективность – 85,2%).

Результаты реакции алергениндуцированного повреждения лейкоцитов долж-

ны оцениваться в комплексе с данными других клинико-лабораторных исследований.

Заключение

1. Оптимизированы условия постановки реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов, выявляющей сенсibilизацию гранулоцитов к металлам. Реакция обладает достаточно высокими чувствительностью, специфичностью и эффективностью и может быть рекомендована для широкого использования в клинике. Она имеет определенные преимущества перед другими методами диагностики аллергии *in vitro*: экономия времени проведения реакции и методическая простота позволяют достигнуть высокой диагностической эффективности (с раствором соли NiCl_2 составила 86,9%, с раствором соли CrCl_3 – 85,9%, с раствором соли CoCl_2 – 92%, с раствором соли CuCl_2 – 85,2%).

2. Результаты реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов должны оцениваться в комплексе с данными других клинико-лабораторных исследований.

3. Наличие умеренной корреляции между 0,01% растворами солей CrCl_3 и CoCl_2 ($r=0,43$; $p=0,0005$) связано с широким распространением кобальто-хромовых сплавов и возможным усилением аллергенных свойств друг друга.

Литература

1. Новиков, Д.К. Лекарственная аллергия / Д.К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П.Д. Новиков; под ред. Д.К. Новикова. – М.: Нац. акад. микологии, 2001. – 313 с.
2. Пыцкий, В.И. Неиммунные механизмы в патогенезе атопической группы заболеваний / В.И. Пыцкий // Аллергология и иммунология. – 2005. – № 1. – С. 98.
3. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Н. И. Ильина [и др.]; под общ. ред. Р.М. Хаитова. – 2-е изд., доп. – М., 2001. – 32 с.
4. Новиков, Д.К. Клиническая аллергология / Д.К. Новиков. – Минск: Высшая шк., 1991. – 511 с.
5. Пыцкий, В.И. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий, Н.В. Андрианова, А.В. Артомова. – М.: Триада-Х, 1999. – 797 с.
6. Аллергия в стоматологической практике / С. В. Федорович [и др.]. – Барановичи, 2001. – 182 с.
7. Гожая, Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: метод. пособие для врачей-стоматологов / Л.Д. Гожая. – М., 2000. – 31 с.
8. Лебедев, К.А. Непереносимость зубопротезных материалов / К.А. Лебедев, А.В. Митрошин, И.Д. Понякина. – М.: Кн. дом ЛИБРОКОМ, 2010. – 208 с.
9. Титов, П.Л. Оценка сенсibilизации организма к ионам металлов *in vivo* у лиц с предполагаемым неблагоприятным локальным воздействием дентальных сплавов / П.Л. Титов // Бел. мед. журн. – 2004. – № 4. – С. 89–92.

Поступила 02.07.2013 г.

Принята в печать 05.09.2013 г.

Сведения об авторах:

Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «ВГМУ»;

Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ»;

Карпук Н.А. – ассистент кафедры терапевтической стоматологии УО «ВГМУ»;

Семенова И.В. – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ».