



P.L. Titov,
P.N. Moyseychik,
G.P. Bogdan

Allergic reactions
and intolerance to
materials, using in clinic
of prosthetic dentistry

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В КЛИНИКЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Титов Пётр Леонидович,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии БГМУ

Мойсейчик Пётр Николаевич,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии БГМУ

Богдан Галина Петровна,
ассистент кафедры терапевтической стоматологии №2 БГМУ

Прошло уже более 100 лет с того момента (1906 г.), когда австрийский педиатр Clemens von Pirquet (1874–1929 гг.) впервые предложил использовать термин “аллергия” для обозначения аномальной реактивности организма в ответ на воздействие различных факторов внешней среды.

Аллергия – проявление повышенной чувствительности иммунной системы организма к аллергену (антигену) при повторном контакте с ним.

Непереносимость – более широкое понятие, включающее весь симптомокомплекс патологических реакций различного генеза. По данным ВОЗ, аллергические заболевания занимают в мире третье место после сердечно-сосудистых и онкологических. За последние 30 лет в течение каждого десятилетия показатели заболеваемости аллергией во всем мире удваиваются. В различных регионах СНГ их распространенность колеблется от 15 до 35%.

Частота побочных реакций на стоматологические материалы на практике не так уж и велика. Но эта проблема затрагивает широкий спектр материалов, включающий дентальные сплавы, пломбировочные материалы, пластмассы и др. По данным исследований, проведенных департаментом охраны здоровья Норвегии и охвативших 4,3 миллиона пациентов, частота побочных реакций, связанных с неблагоприятным действием дентальных сплавов, составила 1:400 случаев зубопротезирования (Hensten-Pettersen, 1992). Проводившиеся в Германии с 1995 по 1998 г. исследования, охватившие более 1 миллиона пациентов, выявили наличие побочных реакций на дентальные сплавы

у 0,01% обследованных; 76% в структуре пациентов с соответствующей симптоматикой составили женщины (Garhammer, Schmalz, 2001). По данным N. Jacobsen и A. Hensten-Pettersen (1989–1991), частота побочных реакций, связанных с неблагоприятным действием стоматологических сплавов, составила 1:100 после ортодонтического лечения и 1:330 – при зубопротезировании. По данным П.Н. Мойсейчика (Минск, 2000), местные и общие аллергические реакции при зубопротезировании наблюдаются в 15% случаев. Результаты исследований Л.Д. Гужей, Д.Л. Демнера, проведенных в 1987–1988 гг., демонстрируют еще большую частоту аллергических реакций: 30% от всех случаев зубопротезирования.

А.Д. Адо (1909–1997 гг.) в монографии “Общая аллергология” (1978) выделил следующие стадии развития аллергических реакций:

I. Иммунологическая – длится от момента первичного контакта иммунной системы с аллергеном до развития сенсибилизации организма.

II. Патохимическая – развивается при повторном контакте иммунной системы со специфическим аллергеном и характеризуется высвобождением большого количества биологически активных веществ.

III. Патофизиологическая – характеризуется нарушением функционирования клеток и тканей организма вплоть до их повреждения под влиянием биологически активных веществ, выделенных иммунной системой во время патохимической стадии.

Клиническая стадия завершает патофизиологическую и является ее клиническим проявлением.

Классификация P.Gell и R.Coombs (1969)

Тип реакции	Антитела	Антигены	Время реализации	Проявления	Гистология	Примеры
I тип: Анафилактические немедленного типа	IgE	Экзогенные	15–30 мин	Отек	Базофилы и эозинофилы	Анафилаксия, астма, ринит, отек Квинке и др.
II тип: Цитотоксические немедленного типа	IgG, IgM	Компоненты клеточных мембран	Минуты – часы	Лизис и некроз	Антитела и комплемент	Гемолитическая анемия, аутоиммунный тиреоидит и др.
III тип: Иммунокомплексные немедленного типа	IgG, IgM	Растворимые	3–8 часов	Эритема, отек, некроз	Комплемент и нейтрофилы	Сывороточная болезнь, лекарственная и пищевая аллергия и др.
IV тип: Клеточные замедленного типа	–	Гаптены, Органы /ткани	48–72 часа	Эритема и Инфильтрация	Моноциты и лимфоциты	Аллергический контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата

Аллергические реакции по классификации P.Gell и R.Coombs (1969) подразделяются на 4 типа (табл. 1):

- I. Анафилактические (немедленного типа)
- II. Цитотоксические (немедленного типа)
- III. Иммунокомплексные (немедленного типа)
- IV. Клеточные (замедленного типа).

Аллерген – антиген определенного типа, вызывающий сенсибилизацию у чувствительного к нему организма. Аллергеном может быть практически любое вещество белковой и небелковой, органической и неорганической природы.

Антигены, вызывающие полноценный иммунный ответ, называются полными антигенами. Это органические вещества, как правило, микробного, растительного и животного происхождения. Химические элементы, простые и сложные неорганические соединения антигенностью не обладают, но приобретают эту способность при конъюгации с высокомолекулярными белковыми носителями или в смеси с ними. Такие вещества называют неполными антигенами, или **гаптенами**. Большое значение имеет молекулярная масса антигена. Антигенностью обладают биополимеры с молекулярной массой не менее 5–10 кД.

Гаптены из-за небольшой молекулярной массы не фиксируются иммунокомпетентными клетками макроорганизма и не могут вызвать ответную иммунологическую реакцию. Если молекулу гаптена искусственно укрупнить, конъюгировав ее с крупной белковой молекулой, получится полноценный антиген, специфичность которого будет определять гаптен.

Большинство продуктов деградации материалов зубных протезов не является полноценными антигенами.

Биодеградация – процесс разрушения материалов в условиях биологической среды организма.

Основные механизмы биодеградации стоматологических сплавов: коррозия, механический износ. **Полимерных материалов:** растворение, механический износ, микробное разрушение.

Биологическая среда полости рта создает идеальные условия для биодеградации стоматологических материалов, входящих в состав зубных протезов:

- многократные колебания pH в широких пределах;
- постоянные колебания температуры окружающей среды;
- механический износ материалов;
- воздействие компонентов пищевых продуктов и лекарственных средств;
- взаимодействие материалов различных составов между собой;
- воздействие бактерий полости рта и продуктов их метаболизма (рис. 1).

В результате биодеградации стоматологических материалов образуются неорганические соединения (как продукты биодеградации дентальных сплавов, припоев и неорганических компонентов



Рис. 1. Схема механизма биодеградации стоматологических материалов

Таблица 2

Некоторые продукты биodeградации стоматологических материалов

Неорганические соединения		Органические соединения	
Продукты биodeградации дентальных сплавов и привоев	Продукты биodeградации неорганических компонентов пломбировочных материалов и керамических масс	Продукты биodeградации акриловых пластмасс	Продукты биodeградации полимерных пломбировочных материалов
Серебро	Бор	ММА (остаточный мономер)	Остаточные мономеры:
Золото	Фтор	МА (продукт деградации MMA)	Bis-GMA,
Кобальт	Магний	EGDMA	UDMA,
Хром	Алюминий	(сшивающий агент)	TEGDMA,
Железо	Кремний	Другие мономеры	HEMA,
Магний	Калий	Фенилбензоат (продукт деградации инициатора)	MMA, и др.
Марганец	Цинк	Фенилсалицилат (продукт деградации инициатора)	Инициаторы
Никель	Стронций	Фталаты	Фотоинициаторы
Палладий	Цирконий	Формальдегид (продукт деградации MMA) и др.	Акселераторы и др.
Платина и др.	Олово		Продукты взаимодействия приведенных выше соединений: бисфенол А, этиленгликоль и др.
	Цезий		
	Барий		
	Церий и др.		

пломбировочных материалов и керамических масс), а также органические соединения (как продукты биodeградации акриловых пластмасс и полимерных пломбировочных материалов) (табл.2).

По данным М. Bergman (1986), *повышенная чувствительность* к Ni выявляется у 16%, к Cr – у 12%, к Co – у 9% протезированных пациентов. *Сенсибилизация* к Ni выявляется у 10–20% населения. В общей структуре сенсибилизированных преобладают женщины (Hildebrand, Veron, 1989). Частота выявления *гиперчувствительности* к Cr также выше у женщин по сравнению с мужчинами, соответственно 4,1 и 1,5% (Moffa; 1984).

Имеются свидетельства о развитии аллергических реакций на Hg, Cu, Au, Pd и Cr (Arikan, Kulak, 1992; Namikoshi, 1990; Овруцкий, Ульянов, 1976). Некоторые исследования указывают на высокий уровень сенсибилизации к Ni у лиц, проходящих ортодонтическое лечение (De Silva, Doherty, 2000). Контактная сенсибилизация к Ti также отмечена в некоторых исследованиях (Abdallah, Balsara, 1994).

По крайней мере результаты одного исследования доказывают возможность кросс-сенсибилизации к Ni и Co (Basketter, Briatico, 1993).

Такие продукты деградации полимерных материалов, как акриловые и диакриловые мономеры, акселераторы реакции полимеризации, амины, фталаты, формальдегид, гидрохинон и др., являются причиной возникновения общих и местных аллергических реакций (Voessler, Morton, 2008; Koutis, Freeman, 2001).

Результаты большинства исследований указывают на то, что основной механизм реализации локальных реакций полости рта к материалам зубных протезов – реакция IV типа (ГЗТ). Единичные наблюдения говорят о возможности формирования реакций ГНТ I типа к ионам Ni и Hg, II типа – к Au и Hg, III типа – Au и Ni.

Механизм реализации аллергических реакций IV типа

Продукты биodeградации стоматологических материалов (гаптены), взаимодействуя с молекулами-носителями (белки, углеводы, нуклеиновые кислоты

и др.), превращаются в комплексные аллергены. Комплексы захватываются антиген-презентирующими клетками (клетки Лангерганса), удельный вес которых в слизистой оболочке полости рта – от 2 до 15% клеточного состава.

В результате внутриклеточной переработки комплексных антигенов пептиды, фиксирующие гаптен, связываются с молекулами распознавания II класса (HLA-II) и образованный комплекс экспонируется на мембране АПК для последующей презентации CD4 Т-лимфоцитам. Презентация чужеродного антигена осуществляется в паракортикальных зонах (Т-клеточных) регионарных лимфатических узлов.

Эти взаимодействия приводят к клональной пролиферации эффекторных Т-лимфоцитов (CD4 и CD8) и формированию Т-клеточной памяти, которые и ответственны за развитие аллергической реакции при повторном контакте организма с антигеном. Процесс занимает 10 – 14 суток (рис. 2).

Во время повторного контакта организма с гаптенем для развития клинических проявлений необходимо формирование полноценного аллергена. Комплексы захватываются клетками Лангерганса (антиген-презентирующие клетки). Клетки Лангерганса производят процессинг антигенов и их презентацию сенсибилизированным Т-лимфоцитам, находящимся в тканях. Активированные Т-лимфоциты (CD4 и CD8) аккумулируются в тканях слизистой оболочки полости рта и продуцируют избыточное количество провоспалительных цитокинов (INF γ , IL-2, FNO- α и др.), активируя поли- и мононуклеарные фагоциты, которые высвобождают ряд ферментов, повреждающих соединительную ткань. Провоспалительные цитокины инициируют развитие воспаления, поддерживают его высокую активность, обуславливают повышение проницаемости сосудов и др.

Со времени формирования полноценных аллергенов до появления клинических проявлений проходит 48 – 72 ч (рис. 3).

Диагностика аллергических реакций

Достоверные диагностические критерии аллергических реакций к компонентам стоматологических материалов:

– Установление четкой причинно-следственной связи между фактом зу-

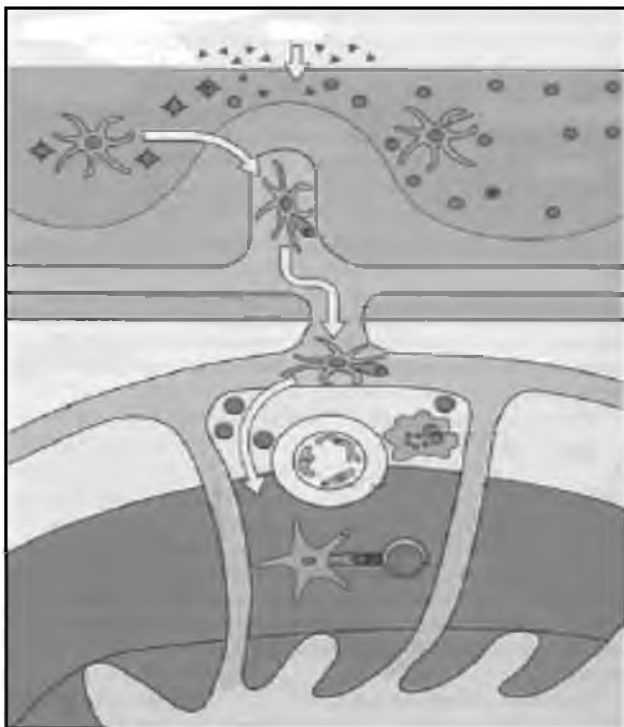


Рис. 2. Механизм формирования сенсбилизации организма к компонентам стоматологических материалов

бопротезирования и появлением клинической симптоматики (табл. 3).

– Наличие отягощенного алергоанамнеза.

– 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 алергологических и иммунологических методов.

При сборе алергологического анамнеза следует уточнить результаты ранее проведенного зубопротезирования и лечения зубов; разновидности ранее применявшихся конструкций протезов и материалов; наличие общей патологии; наличие алергических заболеваний; характер реакции организма на прививки; наличие профессиональных вредностей; наличие вредных привычек; характер диеты; спектр применяемых медикаментов; наличие

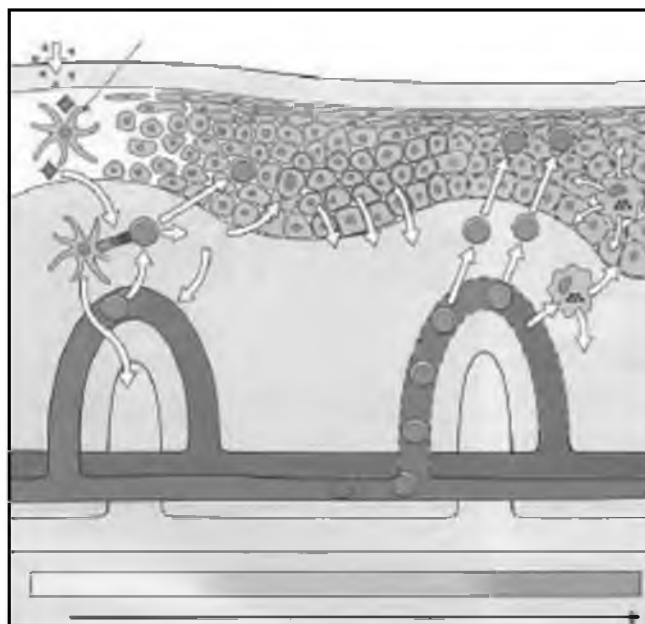


Рис. 3. Механизм развития клинических проявлений при повторном контакте с алергеном. В данном случае процесс реализуется по типу контактных дерматитов и проявляется воспалительной реакцией в зоне непосредственного контакта с алергеном

подобной патологии у родственников; результаты ранее проведенных лечебных и профилактических процедур и др.

Ключевыми факторами будут являться: 1) негативная симптоматика при контакте на рабочем месте (инструментарий, химические вещества и т.д.) и в быту с металлами (украшения, бижутерия, пуговицы, оправы для очков, браслеты) и полимерами; 2) наличие четкой причинно-следственной связи между появлением соответствующих симптомов и предшествующим зубопротезированием; 3) смягчение или полное исчезновение симптомов после элиминации причинных конструкций.

Предложены оригинальные опросники, позволяющие на массовом уровне проводить анкетирование пациентов с целью прогнозирования алергических реакций в стоматологии (П.Н. Мойсейчик, Л.С. Величко, 2000).

Проявления алергических реакций к материалам зубных протезов.

Субъективная симптоматика

Большинство лиц с алергическими реакциями к материалам зубных протезов относятся к возрастной группе 50–59 лет и пользуются съемными и несъемными зубными протезами. Значительную долю пациентов составляют женщины в период

Таблица 3

Связь диагностики алергических реакций с механизмом реализации их клинических проявлений

Тип реакции	Механизм	Клиника	Диагностика in vivo и in vitro
I тип: анафилактические	IgE	Шок, крапивница, отек Квинке и др.	Определение IgE в сыворотке крови и фиксированных базофилами. Кожные, подъязычные и др. тесты
II тип: цитотоксические	IgG, IgM	Гемолитическая анемия и др.	Определение IgG, IgM специфических антител в сыворотке крови
III тип: иммунореактивные	IgG, IgM, ИК	Сывороточная болезнь, васкулиты и др.	Определение IgG, IgM, выявление ИК, кожные и др. тесты
IV тип: клеточные (ГЗТ)	Т-лимфоциты	Контактная алергия и др.	Выявление иммунных Т-лимфоцитов, анализ цитокинов, кожные тесты

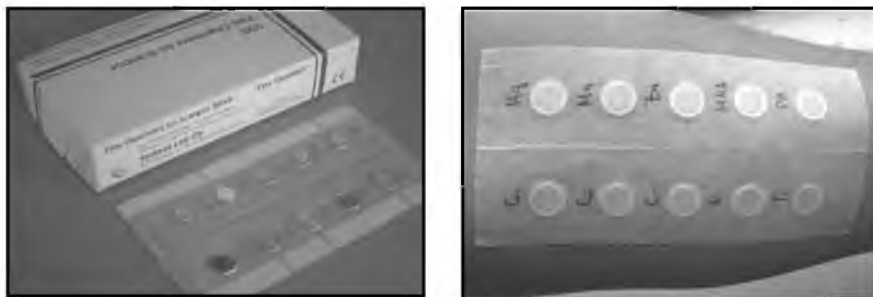


Рис. 4. Стандартные аппликаторы Finn Chamber on Scanpor (2×5 лунок)

пре- и постменопаузы. В частности, синдром пылающего рта (burning mouth syndrome – BMS) диагностируется у женщин в 7 раз чаще, чем у мужчин.

Пациенты с данной патологией могут предъявлять как **общие жалобы** (повышенная утомляемость, общая слабость, головные боли, боли в суставах, проблемы с ЖКТ и др.), так и локальные (местные). Субъективные симптомы не могут быть верифицированы.

Локальные жалобы: синдром пылающего рта (BMS) – R20.850 по МКБ-10 (в числе этиологических факторов может быть

контактная аллергия, клинических проявлений не имеет); металлический привкус в полости рта (является признаком высокой активности процесса коррозии металлических протезов); ощущение электрических разрядов (является признаком наличия в полости рта гальванического элемента, образованного разнородными сплавами); сухость слизистой оболочки полости рта; изменение вкусовой чувствительности; парестезии и др.

Эти жалобы сложно достоверно связать с патогенезом аллергических реакций к материалам зубных протезов. Неко-

торые общие заболевания и состояния организма, алиментарные нарушения, прием лекарственных препаратов могут сопровождаться подобными ощущениями. Более чем у половины пациентов этой группы при клиническом обследовании не обнаруживается никаких патологических изменений органов и тканей полости рта.

Объективная симптоматика

Основные клинические симптомы аллергических реакций к материалам зубных протезов:

- Воспалительные процессы (гингивиты, стоматиты), локализованные в области зубных протезов, не связанные с действием бактерий зубного налета и конструктивными недостатками самих протезов.

- Индуцированный ионами металлов быстро прогрессирующий маргинальный периодонтит.

- Белые поражения слизистой оболочки полости рта по типу лихеноидных.

- Аномалии строения языка (географический, складчатый язык).

- Географические поражения слизистой оболочки полости рта.

- Изменение цвета десны и слизистой оболочки полости рта.

В ряде случаев возможно наличие таких экстраоральных проявлений, как экзема, дерматиты, эритема, конъюнктивит, астма и т.д. Данные о клинических проявлениях аллергических реакций к материалам зубных протезов не позволяют сделать заключение о наличии каких-либо патогномоничных для этой патологии симптомов.

Применение кожного аллэрготестирования

для диагностики реакции IV типа

В качестве тестовых субстанций применяются компоненты стоматологических материалов на водной или вазелиновой основе (рис. 4). Аппликаторы с тестовыми субстанциями наклеивают на тыльную сторону предплечья сроком на 48 часов. Пациентам следует дать рекомендации по проведению гигиенических процедур на период тестирования. Интерпретация результатов кожных аппликационных тестов проводится согласно рекомендациям International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (табл. 4).

Преимущества кожного аллэрготестирования. подобные тесты легко осуществимы, достаточно дешево и не требуют

Таблица 4

Интерпретация результатов кожных аппликационных тестов согласно рекомендациям International Contact Dermatitis Research Group

Клиническая картина	Условное кодирование	Результат	Характерные признаки
	+	Слабо положительный	Эритема Инфильтрация Папулы
	++	Сильно положительный	Эритема Инфильтрация Папулы Одиночные везикулы
	+++	Чрезвычайно положительный	Множественные везикулы Буллезная реакция
	?	Сомнительный	Гомогенная эритема Отсутствие инфильтрации
	IR	Контактное раздражение	Разрозненные точечные участки эритемы Отсутствие инфильтрации
	-	Отрицательный	-
-	NT	Не тестировались	-

дорогостоящего оборудования, результаты можно получить через сравнительно небольшой промежуток времени (24–48 часов). В силу этих качеств кожное алерготестирование в настоящее время является “золотым стандартом” для диагностики контактных реакций IV типа.

Однако некоторые факторы не позволяют считать результаты кожного тестирования абсолютно достоверными. Так, существует возможность субъективного подхода к оценке результатов; возможно наличие ложноположительных реакций, обусловленных наличием раздражающих кожные покровы тестовых субстанций в ряде случаев не представляется возможным использовать в качестве тестовой субстанции вещества, аналогичные по химической структуре продуктам биодеградации стоматологических материалов; строение слизистой оболочки полости рта 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 привести к развитию сенсibilизации организма или к появлению клинической реакции у сенсibilизированных пациентов.

Лабораторная диагностика аллергических реакций IV типа

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

РБТЛ (реакция бластной трансформации лимфоцитов, ЛТТ) – основана на феномене пролиферации лимфоцитов в ответ на стимуляцию алергенами. Пролиферация лимфоцитов определяется по репликации ДНК, которые помечаются радиоактивными или флуоресцирующими метками. Рассчитывается фактор пролиферации (индекс стимуляции). Модификация РБТЛ – коммерческий тест

MELISA (memory lymphocyte immunostimulation assay).

Методики ELISpot (enzyme-linked immunospot) и ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) – разновидности иммуноферментного анализа (ИФА). Они позволяют оценить характер Т-клеточного иммунного ответа по продукции алергенспецифических цитокинов (INF γ , IL-2, IL-4 и др.) в ответ на стимуляцию Т-лимфоцитов алергеном.

Реализация на практике подобных методик требует хорошо оснащенной лаборатории, высококвалифицированного персонала и много времени. Проведение теста MELISA на 15 антигенов требует 10 дней и обойдется в сумму более 300 евро. Для алергенов различной структуры чувствительность этих методов может сильно различаться. Диагностические критерии методик еще на стадии разработки. В настоящее время ни одна из лабораторных методик не является стандартом для диагностики алергических реакций IV типа.

Тактика ведения пациентов с отягощенным алергоанамнезом

Альтернативные материалы и технологии изготовления, как правило, не могут полноценно заменить традиционно используемые конструкции, поскольку их технологические свойства и стоимость могут существенно различаться.

Материалом выбора для изготовления несъемных протезов из неблагородных сплавов могут быть благородные и полублагородные сплавы, cpTi (коммерчески чистый литевой титан), неметаллические каркасы на основе оксида алюминия или оксида циркония. Для изготовления несъемных протезов из акриловых пластмасс – фотоотверждаемые полимерные материалы. Для изготовления съемных протезов – структурные аналоги нейлона, ацетала, полипропилена и т.д., и фотоотверждаемые базисные материалы.

У пациентов с отягощенным алергоанамнезом следует избегать применения конструкций и материалов, не обладающих должной биологической совместимостью. При достоверном выявлении у пациента алергической реакции к мате-

риалу, входящему в состав зубных протезов, необходимо как можно быстрее удалить причинные протезы из полости рта. Методы лекарственной терапии алергических реакций к стоматологическим материалам только разрабатываются, приоритетной считается местная и общая гормональная терапия.

Существует ряд нерешенных вопросов в диагностике и терапии алергических реакций к материалам, используемым в зубопротезировании:

1. В практическом здравоохранении (вне рамок экспериментальных работ) не представляется возможным проводить на должном уровне лабораторную диагностику реакций гиперчувствительности IV типа к материалам зубных протезов ввиду отсутствия подобных тестовых систем в Беларуси.

2. Применение таких широко распространенных методов лабораторной диагностики пищевых, лекарственных и других реакций немедленного типа, как РДТК, ИФА, RAST (РАСТ), не является научно обоснованным, а результаты подобных исследований нельзя считать достоверными.

3. Фактически отсутствует возможность проведения диагностики алергических реакций к компонентам благородных сплавов и полимерных материалов, так как тестовые субстанции в силу различных причин в настоящее время недоступны.

4. Высокая стоимость изготовления современных конструкций и законодательные ограничения в обороте драгоценных металлов не всегда позволяют предложить пациентам с выявленной сенсibilизацией альтернативные варианты лечения. Не все альтернативные материалы и технологии присутствуют в республике.

5. Широкое использование в практическом здравоохранении штампованных протезов, в силу несовершенства методов их изготовления и наличия конструктивных недостатков, создает предпосылки для увеличения доли заболеваний органов и тканей полости рта алергического характера.