

На правах рукописи

СЕРХЕЛЬ ЕВГЕНИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА И КОМПЛЕКСНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ
ОРТОПЕДИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ**

Специальность: 14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Симферополь– 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: **Казарина Лариса Николаевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения

**Официальные
оппоненты:**

Лебеденко Игорь Юльевич

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией разработки и физико-химических испытаний стоматологических материалов ЦНИИС и ЧЛХ федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Дубова Любовь Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ___ на заседании Диссертационного совета Д900.006.05 Медицинской академии им. С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского». 295006, Республика Крым, г. Симферополь. бул. Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Медицинской академии им. С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», <http://www.ma.cfuv.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.мед.н., доцент

Кушнир К. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сохранение здоровья зубных рядов – это важнейший критерий высокого качества жизни, обеспечивающий физиологическую адекватность питания, уровень социальности, полноценный образ жизни (Т.Ф. Данилина, В.Н. Наумова, А.В. Жидовинов, С.Н. Хвостов, 2012). Задачей ортопедического лечения является замещение удаленных зубов различными дентальными протезами. Отмечается, что пациенты чаще всего настроены проводить несъемное протезирование даже в случаях, когда замещение удаленных зубов показано съемными протезами. (В.И.Шемонаев. 2013; И.Ю. Лебедеенко, 2015)

Мостовидные дентальные протезы достаточно часто являются вариантом выбора не только при замещении отсутствующих зубов, но и при восстановлении целостности коронковой части зуба. Как показывает практика, из множества различных видов ортопедических конструкций, план ортопедического лечения заключается в установке металлических коронок и мостовидных протезов. Учитывая то, что абсолютно все виды протезирования в максимальной степени соответствуют высоким требованиям пациентов, не всегда удается предупредить возникновение побочных реакций, которые зачастую в целом снижают качество ортопедического лечения. (К.Г. Караков, Т.Н. Власова, 2018; К.С. Котов, А.В. Гуськов, 2014; С.И. Жадько, 2014)

В протезировании применяют только те сочетания сплавов, при использовании которых нет токсичного действия на организм, у которых низкая аллергенность и высокая коррозионная стойкость. Однако, у некоторых больных после фиксации протезов в полости рта спустя некоторое время появляются клинические симптомы непереносимости стоматологических конструкционных материалов (НСКМ). В настоящее время не существуют протоколы диагностики подобных осложнений и методики подбора материалов, ведения больных с НСКМ. (Д.С. Петраков, 2008; А.В. Цимбалистов, Д.Н. Балахничев, 2011; Лебедеенко И.Ю., 2015). НСКМ развивается в виду наличия: гальванического синдрома, аллергических реакций на материал протеза, токсических повреждений тканей слизистой оболочки полости рта и др. (К.А. Лебедев, А.В. Митронин, И.Д. Понякина, 2011; В.В. Паршин, Ю.В. Паршин, 2009; Ю.Н.Майборода, 2014; J. Blasiak, J. Kasznicki, J. Drzewoski, 2011)

НСКМ является серьезной клинической проблемой из-за полиэтиологичности и сложности процессов в организме, которые составляют ее суть. НСКМ, по разным данным, встречается достаточно часто 1,7 - 12,3 % от всех пациентов, которые обратились в клинику по поводу ортопедической реабилитации. (Е.С. Михайлова, А.В. Цимбалистов, Л.В. Дубова, 2006). НСКМ является важной проблемой в виду высокой распространенности аллергических проявлений у больных данной категории. Проблема непереносимости сплавов протезных конструкций усложняется тем, что происходит постоянное увеличение количества внедряемых сплавов

металлов для изготовления зубных протезов, происходит рост аллергизации населения. Кроме того, зачастую проводится только замена ортопедической конструкции, невзирая на наличие факта повышенной чувствительности больного к металлическим сплавам и присутствия уже ортопедических металлических конструкций, что приводит к возможному резкому подъему разности потенциалов. (А.В. Юмашев, Е.А. Кристаль, 2012)

Явление непереносимости к металлическим сплавам зубных протезов проявляется в виде нарушения вкуса, появления металлического привкуса, жжения, объективно определяется гипо- или гиперсаливация, гиперемия слизистой оболочки рта.

Известно, что главными звеньями развития гальванического синдрома являются окисление сплавов, изменение биохимического состава слюны и появление разности потенциалов. (Е.Н. Овчаренко, С.И. Жадько, П.Н. Колбасин, В.А. Никольская, 2014). Рядом исследователей проводился анализ окислительной устойчивости разнообразных металлических ортопедических конструкций в искусственной слюне, изучение изменения металлов в полости рта пациентов (И.Р. Шафеев, А.И. Булгакова, И.В. Валеев, 2016; В.С. Семенчишина, С.Е. Жолудев, 2016), но вопрос их биологической инертности до конца неизвестен.

Степень разработанности темы исследования. Сегодня достаточно много описано в литературе способов диагностики и лечения НСКМ, однако не существует разработанной системы комплексного подхода в диагностике, профилактике и лечении данной категории больных с учетом коррекции местного иммунитета полости рта (Данилина, Т.Ф. 2012, Tosti, A 1997).

Известно, что прием препарата группы иммуномодуляторов ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, но не изучено снижение концентрации этих белков в ротовой жидкости у больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов, а также влияние данных препаратов ингибирующего действия на этиопатогенетический процесс развития НСКМ (Казарина, Л.Н. 2017, Успенская, О.А. 2015). Также не в полной мере установлено влияние индивидуального подбора материала для протезирования у больных с НСКМ (B. Lawn, Y. Deng 2002, Yeo, I.S. 2003).

Нами установлена положительная динамика в результате проведения комплексного лечения больных с НСКМ, которая значительно превосходит показатели при стандартной терапии после окончания курса, а также и в отдаленные сроки.

Кроме того, не изучено воздействие на местный иммунитет ротовой полости сочетанного применения препарата «Галавит» и индивидуального подбора материала для протезирования в комплексной ортопедической реабилитации пациентов с НСКМ (Гожая, Л.Д. 2010).

Цель исследования. Повышение эффективности клиничко-лабораторной диагностики и комплексного лечения непереносимости металлических ортопедических конструкций.

Задачи исследования:

1. Оценить стоматологический статус у больных с непереносимостью металлических ортопедических конструкций. (индекс КПУ, СРІТN, индекс гигиены по Грин-Вермиллиону вид конструкции, состояние слизистой оболочки рта).

2. Изучить параметры спектрометрии образцов ротовой жидкости с целью определения содержания ионов металлов Cr, Ni, Co у больных с непереносимостью металлических ортопедических конструкций до и после лечения.

3. Определить значение индивидуального подбора конструкционного материала при выборе материала для ортопедической реабилитации пациентов с непереносимостью металлических протезов.

4. Изучить уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α и противовоспалительного IL-10 в ротовой жидкости у больных с непереносимостью металлических ортопедических конструкций до и после терапии.

5. Определить уровень кислотно-щелочного баланса, показатели галиметрии и разности потенциалов в полости рта у данной категории больных до и после лечения.

6. Разработать программу ЭВМ «БИНАР-М» для установления значимости параметров в синдроме непереносимости металлических ортопедических конструкций и прогнозирования эффективности лечения.

Научная Новизна. Впервые изучены показатели галиметрии и спектрографии ионов металлов Cr, Ni, Co ротовой жидкости в комплексной клинико-лабораторной диагностике у пациентов с непереносимостью металлических конструкций.

Впервые установлено, что включение препарата «Галавит» в комплексное лечение пациентов с непереносимостью металлических ортопедических конструкций приводит к улучшению клинических и иммунологических показателей ротовой жидкости.

Впервые разработан и использован способ индивидуального подбора конструкционного материала для протезирования, (патент на изобретение № 2646471 от 5 марта 2018)

Впервые разработана программа ЭВМ «БИНАР –М» для установления значимости параметров в синдроме непереносимости металлических ортопедических конструкций и прогнозирования эффективности лечения.

Практическая значимость. Установлено, что при включении в комплекс стандартной схемы мероприятий по лечению синдрома непереносимости дентальных протезов препарата «Галавит», уменьшаются признаки данного синдрома, ускоряется ортопедическая реабилитация пациентов новыми конструкциями, появляется достоверная вероятность успешности протезирования.

Обнаружено, что применение способа индивидуального подбора материала до начала протезирования у пациентов как с непереносимостью, так и без непереносимости дентальных протезов позволяет избежать неуспешного результата ортопедической реабилитации (патент на изобретение № 2646471 от 5 марта 2018)

Результаты проведенных исследований внедрены в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент, О.А. Успенская), ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород, ул. Минина д. 20А, в лечебный процесс стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород, ул. Минина д. 20А (директор Института Стоматологии, д.м.н. профессор Е.А. Дурново, главный врач к.м.н. Л.И.Егорова); в учебный процесс кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Минздрава России, г. Саранск ул. Большевикская д. 68 (зав. кафедрой, к.м.н., доцент Е.В. Кондюрова; в работу стоматологической клиники ООО «Профидент» Нижний Новгород, ул. Ильинская, 47а. (директор И.А. Иванова, главный врач, к.м.н. А.С. Клочков)

Методология и методы исследования. Диссертация подготовлена по правилам и принципам доказательной медицины. Вид исследования – «случай-контроль». В работе применялся ряд способов обследования: клинические (сбор анамнеза, определение стоматологического статуса пациентов), дополнительные методы обследования (проводились рентгенологическое обследование, потенциометрия, рН-метрия, галиметрическое исследование), лабораторные методы исследования (определение концентраций цитокинов: ИЛ-10, TNF- α , ИЛ-1 β в ротовой жидкости; определение концентрации ионов хрома, кобальта и никеля в ротовой жидкости. Клинический этап соответствует плану, одобренному локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России протокол № 14 от 18 декабря 2015г.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась на компьютере с помощью статистической программы Excel 2013. Объектом изучения были представлены пациенты возрастной группы от 45 до 65 лет. Предмет исследования – непереносимость металлических дентальных протезов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с непереносимостью металлических ортопедических конструкций изменяются значения спектрографии (увеличивается содержание ионов хрома, никеля, кобальта), рН ротовой жидкости, меняются показатели местного иммунитета (повышается концентрация провоспалительных интерлейкинов: интерлейкин- 1 бета, фактор некроза опухоли и снижаются значения противовоспалительного цитокина интерлейкина-10) ротовой жидкости, увеличиваются значения галиметрии ротовой полости.

2. Включение препарата «Галавит» в комплексное лечение пациентов с синдромом непереносимости дентальных протезов позволяет существенно повлиять на результативность терапии, о чем свидетельствуют: улучшение клинических показателей, снижение концентрации провоспалительных интерлейкинов: интерлейкин-1 бета, фактора некроза опухоли и повышение значения противовоспалительного цитокина интерлейкина-10), улучшение показателей ионного состава слюны, кислотно-щелочного баланса и показателей галиметрии в ротовой полости.

3. Применение метода индивидуального подбора конструкционного материала и разработанной программы ЭВМ «БИНАР-М» позволяет повысить успешность ортопедической реабилитации и снизить вероятность развития синдрома непереносимости ортопедических металлических конструкций у пациентов.

Личное участие автора в выполнении исследований. Разработка дизайна стадий научного исследования, постановка целей и задач осуществлены вместе с научным руководителем. Всестороннее обследование больных, оформление истории болезни, наблюдение в отдаленные сроки, проведение лечебных мероприятий и обработка полученных результатов осуществлены лично диссертантом. Разработка индивидуального способа подбора конструкционного материала произведена совместно с научным руководителем (патент на изобретение № 2646471 от 5 марта 2018). Лабораторные методы исследования были выполнены на базах: Главное здание управления министерства юстиции РФ (лаборатория следственной экспертизы, к.т.н. А.А Широков), лаборатория «Гемохэлп», заведующая к.м.н. Э.А. Манакова. Научные положения и выводы диссертации базируются на результатах собственного исследования автора. Тема диссертации утверждена на заседании проблемной комиссии на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «ПИМУ» Минздрава России от 27 октября 2015 года, выписка № 6 из протокола № 6.

Степень достоверности и апробации результатов. Степень достоверности обосновывается достаточным количеством пациентов, которые приняли участие в исследовании: обследовано 650 пациентов, из которых 120 человек с непереносимостью металлических ортопедических конструкций приняли участие в углубленном клинико-лабораторном исследовании, наличием групп сравнения и контроля, актуальными и соответствующими клиническими и лабораторными методами исследования и математической обработкой полученных в работе результатов.

Достоверность полученных результатов определяется на основе анализа отечественной и зарубежной литературы в данной области научной тематики. Научная новизна утверждений, которые выносятся на защиту, а также выводы и практические рекомендации следуют из комплексного клинико-лабораторного исследования, его результаты представлены ниже в диаграммах и таблицах. Точность полученных результатов исследования доказана статистической обработкой данных.

Апробация работы. Предварительная защита диссертации была проведена на расширенном заседании проблемной комиссии по стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России с участием кафедр стоматологии ФДПО и челюстно-лицевой хирургии и имплантологии, терапевтической стоматологии, пропедевтической, ортопедической стоматологии и ортодонтии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом пластической хирургии, стоматологии детского возраста, 26.04.2018. года, протокол № 1. Государственная итоговая аттестация по направлению подготовки 31.06.01 «Клиническая медицина», специальность – 14.01.14. «Стоматология» проведена на заседании Государственной экзаменационной комиссии государственной итоговой аттестации аспирантов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 26 апреля 2018г., протокол № 1.

Результаты по итогам работы были представлены на научной сессии молодых учёных и студентов «Медицинские этюды» (г. Н.Новгород 2018 года), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии», г. Саранск 17 мая 2017г., г. Н. Новгород, 21 ноября 2018г., научно-практической конференции «Диагностические принципы и современные технологии в лечении основных стоматологических заболеваний», Нижний Новгород, 21 ноября 2018г.

По результатам проведенного исследования опубликовано 8 научных работ, в том числе 6 работ – в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России. Имеется один патент на изобретение «Способ индивидуального подбора материалов для изготовления зубопротезных конструкций в полости рта», (патент на изобретение № 2646471 от 5 марта 2018).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа выполнена на 140 страницах компьютерного текста (Times new roman 14), состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам, одной главы с результатами собственных исследований, одной главы с их обсуждениями, выводов, практических рекомендаций и четырех приложений. Список используемой литературы содержит 181 источник, из них 134 отечественных и 47 зарубежных. Работа иллюстрирована 46 рисунками и содержит 4 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект, методы и методология исследований. На базе кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и ООО «ПрофиДент» было осуществлено исследование, направленное на изучение влияния металлических ортопедических конструкций на состояние ротовой полости пациентов. Проведение исследования было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Министерства

здравоохранения России, протокол №15 от 18 декабря 2015г. Были получены информированные согласия всех пациентов на участие в проводимом исследовании. На первом этапе работы мы провели обследование 650 пациентов возрасте от 45 до 65 лет. Были отобраны 120 пациентов, пользующихся металлическими ортопедическими конструкциями, из них – мужчин – 35, женщин – 85.

У всех больных была обследована полость рта. Из 120 человек 100 пациентов имели синдром непереносимости металлических ортопедических конструкций, который был установлен на основании жалоб, анамнеза, лабораторных методов исследований, в частности, измерения разности потенциалов.

Нами проводилась оценка эффективности лечения симптомокомплекса непереносимости металлических зубопротезных конструкций. Для исследования этой проблемы все больные рандомизированы на 3 группы:

1 группа основная – больные с НСКМ, которым в комплексную терапию помимо традиционной методики лечения был включен иммуномодулятор «Галавит» и также проводился индивидуальный подбор конструкционного материала.

2 группа сравнения – больные с НСКМ, которым проводилась традиционная методика лечения, которая включала в себя снятие конструкций, проведение санации ротовой полости, установку новых постоянных ортопедических конструкций.

3 группа контроля – пациенты, считающие себя практически здоровыми, с отсутствием жалоб на ортопедические конструкции.

Критерии включения:

- информированное согласие на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом;
- наличие причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлического изделия и фактом контакта с ним;
- отсутствие кандидоза в полости рта;
- пациенты, не принимающие регулярно стероидные и/или нестероидные препараты;
- пациенты, не принимающие антигистаминные препараты;
- наличие металлических ортопедических конструкций в полости рта;
- наличие заболеваний полости рта в стадии ремиссии;
- коэффициент CRITN ниже 3 баллов.

Критерии невключения:

- отказ от прохождения всего объема исследований, предусмотренных протоколом;
- отсутствие причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлического изделия и фактом контакта с ним;
- наличие кандидоза в полости рта;
- регулярный прием стероидных и/или нестероидных препаратов;

- пациенты, принимающие антигистаминные препараты;
- отсутствие металлических ортопедических конструкций в полости рта;
- наличие заболеваний полости рта в острой фазе;
- коэффициент CRITN 3 и более баллов.

Критерии исключения:

- отказ от участия в исследовании на любом этапе работы.

У каждого пациента проводилось выяснение жалоб, осмотр, сбор анамнеза, занесение данных стоматологического статуса в медицинскую карту больного и разработанную нами карту стоматологического больного (приложение 1), рассчитывался коэффициент КПУ, CRITN, ИГРУ (Green-Vermillion).

Для изучения гальванических токов использовали один из наиболее достоверных методов - измерение разности потенциалов в полости рта - потенциометрия mV. Потенциометрию проводили потенциометром типа мультитест ИПЛ-301.

Также проводилось галиметрическое исследование. В работе для диагностики галитоза использован прибор HALIMETER (Interscan corporation), USA. Галиметр имеет в своем устройстве насос, который закачивает образцы выдыхаемого воздуха из полости рта пациентом. Для этого используется одноразовая трубочка, присоединенная к галиметру посредством прозрачной трубки.

Спектрография ротовой жидкости содержания ионов металлов Cr, Ni, проводилась в исследуемых образцах слюны с использованием атомно-абсорбционного анализа "iCE 3400" с электротермической атомизацией и зеемановской коррекцией неселективного поглощения.

Также нами проводилось измерение уровня цитокинов в ротовой жидкости. Для этого был использован иммуноферментный анализ на аппарате Sunrise RC4 Tecan (Австрия) на базе лаборатории «Гемохэлп», ООО «АВК-МЕД».

Измерение уровня кислотно-щелочного баланса ротовой жидкости (рН) проводили сразу после ее получения путем сплевывания при помощи прибора «Acorn pH5 series pH/oC Meter».

Метод индивидуального подбора конструкционного материала на зубе, не участвующем в акте жевания, на вестибулярной поверхности моделировали восковую заготовку, из которой отливали пробники сплавов и материалов, предполагаемых для протезирования пациента. Полученные пробники поочередно фиксируются на композитный цемент (например, Relyx U200) к зубу в полости рта пациента на 5 дней. Через 5 дней проводили измерения разности потенциалов и забор ротовой жидкости для спектрометрического анализа на содержание ионов никеля, хрома, кобальта и анализа цитокинового профиля провоспалительных белков TNf-альфа интерлейкин-1 бета в ротовой жидкости. Также оценивали субъективное состояние пациента и его жалобы, если таковые присутствуют, (патент на изобретение № 2646471 от 5 марта 2018)

Результаты собственных исследований.

Результаты обследования полости рта, видов конструкций.

В амбулаторной карте больного обязательно вносились данные зубной формулы, по которой определялся индекс КПУ.

Самый низкий показатель КПУ у пациентов группы сравнения составил $11,28 \pm 0,72$ до лечения, и $12,43 \pm 0,89$ после лечения, у пациентов группы контроля был равен – $13,27 \pm 0,54$. У пациентов основной группы, в ходе лечения которой применялся препарат «Галавит» и индивидуальный подбор материала сплава, до лечения составил – $13,18 \pm 0,78$ и после лечения $14,78 \pm 0,58$. В виду проведения санации полости рта перед протезированием индекс КПУ у некоторых пациентов изменился в большую сторону по параметру «пломба» и «удален».

При анализе данных в контрольной группе пациентов показатель CRITN был равен $1,17 \pm 0,14$, у основной группе при первичном обращении составил – $2,12 \pm 0,65$, через 6 месяцев после фиксации протезов – $0,78 \pm 0,12$. Показатель CRITN группы сравнения до проведения манипуляций был равен – $1,94 \pm 0,54$, после ортопедической реабилитации через полгода – $0,64 \pm 0,11$.

Для оценки гигиенического статуса пациентов нами был использован индекс ИГРУ (Green-Vermillion). Данный индекс позволяет быть исследованию достаточно достоверным в виду определения качества индивидуальной гигиены пациентов. При проведении исследования у контрольной группы были получены удовлетворительные значения гигиенического статуса, как в целом и в основной и группе сравнения, что дает нам основание для проведения лечения синдрома непереносимости дентальных протезов. Стоит отметить, что были пациенты с неудовлетворительной гигиеной полости рта, первоначально всем пациентам проведена профессиональная гигиена, с ними были проведены гигиенические мероприятия и обучение рациональной гигиене полости рта. На протяжении всей реабилитации и по завершению протезирования у пациентов отмечался высокий уровень личной гигиены полости рта. При осмотре пациентов основной группы и группы сравнения были выявлены следующие заболевания слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай сетчатой (12%) и эрозивной формы (3%), лейкоплакия плоской (8%) и эрозивной формы (2%).

Таблица 1 - Динамика клинических показателей стоматологического статуса у пациентов с непереносимостью металлических ортопедических конструкций

	Показатель индекса КПУ	Показатели индекса Green-Vermillion	Показатели индекса CRITN
--	------------------------	-------------------------------------	--------------------------

Группа основная до лечения	13,18±0,78*	1,3±0,1*	1,94±0,54*
Группа сравнения до лечения	11,28±0,72 *	1,4±0,13*	2,12±0,65*
Группа основная через месяц после лечения	14,78±0,58*	0,8±0,11*	0,64±0,11*
Группа сравнения через месяц после начала лечения	12,43±0,89 *	1,1±0,11*	0,78±0,12*
Группа основная после лечения через 6 месяцев	14,78±0,58*	0,7±0,09*	0,64±0,11*
Группа сравнения после лечения через 6 месяцев	12,43±0,89 *	0,9±0,08*	0,78±0,12*
Группа контроля	13,27±54	0,8±0,12	1.17±0,1 4

Примечание * $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Неотъемлемым этапом ортопедической реабилитации был перевод эрозивных форм в ремиссию. Стабилизация в форме ремиссии достигалась проведением медикаментозной терапии: персен по 1 капсуле 3 раза в день, преднизолон в табл. по 25 мг через день, кларитин или диазолин по 1 таб. 2 раза в день, а также назначением других лекарственных препаратов по показаниям; местной терапии, в которую входило: аппликации масляных растворов витамина А и Е. снятие всех ортопедических конструкций и замена их на временные из композитного материала. Далее лечение проводилось согласно выработанным протоколам в соответствии с группой пациента.

После анализа полученных результатов оказалось, что самый распространённый тип конструкции это литой несъемный кобальтохромовый мостовидный протез, имели 33 человека (27,5%), остальные конструкции были установлены у пациентов в следующем количестве:

- протезы из нержавеющей стали - 20 человек (16,7%),
- штампованно-паяные мостовидные протезы с покрытием из нитрида титана 17 человек (14,2%),
- металлокерамические конструкции из кобальтохромового сплава - 32 человека (26,7%),
- съемные бюгельные протезы из неблагородных металлов - 18 человек (15%).

Необходимо отметить, что не всегда при первом осмотре пациента можно было достоверно определить материал, из которого изготовлен протез,

иногда это было возможно только по факту снятия конструкции и определения типа сплава.

Результаты измерения разности потенциалов в полости рта.

Достаточно важным показателем в непереносимости является разность потенциалов (mv) полости рта. Измерение производили у пациентов здоровой группы - $15 \pm 3,93$ mv, группе сравнения $-186,22 \pm 30,99$, основной группе - $171,62 \pm 35,95$, результат разности потенциалов достоверно ($p \leq 0,001$) выше в группах сравнения и основной в отличие от контрольной группы пациентов до проведенной схемы реабилитации пациентов. Далее двум группам пациентов с высокими показателями разности потенциалов ротовой полости был назначен курс лечения в соответствии с их групповой принадлежностью и повторно проводили измерения разности потенциалов на всех стадиях лечения. Более низкие результаты были получены в группе, где кроме стандартной схемы лечения был применен препарат «Галавит», и также использовалась методика индивидуального подбора стоматологического материала для протезирования (таблица 2).

Таблица 2 - Динамика показателей потенциометрии и галиметрии у пациентов с непереносимостью металлических ортопедических конструкций.

	Разность потенциалов, (Mv)	Галиметрическое исследование, (ppb)
Группа основная до лечения	$171,62 \pm 35,95^*$	$93,92 \pm 8,88^*$
Группа сравнения до лечения	$186,22 \pm 30,99^*$	$92,72 \pm 9,21^*$
Группа основная через месяц после лечения	$33,64 \pm 2,45^*$	$34,24 \pm 7,68^*$
Группа сравнения через месяц после начала лечения	$45,68 \pm 2,65^*$	$43,62 \pm 4,27^*$
Группа основная через 6 месяцев после лечения	$24,48 \pm 5,37^*$	$17,98 \pm 6,05^*$
Группа сравнения через 6 месяцев после лечения	$31,86 \pm 11,74^*$	$20,24 \pm 5,13^*$
Группа контроля	$15 \pm 3,93$	$16,9 \pm 4,79$

Примечание * $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Результаты галиметрического исследования.

Следующий немаловажный показатель указывает пациентам не столько на наличие запаха из полости рта, сколько на содержание летучих сернистых соединений: сероводород, метилмеркаптан, диметил дисульфит, которые появляются при наличии протезов, а также говорят о патологических процессах в полости рта.

Обследовав пациентов, был установлен факт наличия орального галитоза первой и второй группы. Их показатели до проведенного лечения были достоверно выше группы контроля - $16,9 \pm 4,79$ ppb, группа сравнения - $92,72 \pm 9,21$ ppb, основная группа - $93,92 \pm 8,88$ ppb соответственно. Проведенное исследование по галитозу, подчеркивает важную роль по улучшению психологического состояния пациентов о числовом параметре чистоты их дыхания, для многих это играет большую роль в мотивации санации полости рта. После проведенного лечения показатели галиметрии заметно снизились, а именно, сразу через месяц после начала лечения в группе сравнения – $43,62 \pm 4,27$ ppb, в группе основной – $34,24 \pm 7,68$ ppb. Также проведены контрольные исследования через полгода по завершению лечения, при этом отмечается нормализация галиметрических показателей у пациентов обеих групп: группа сравнения - $20,24 \pm 5,13$ и группа контроля - $17,98 \pm 6,05$.

Результаты лабораторных исследований.

Анализ уровня цитокинов TNF-а, интерлейкина -1 β , интерлейкина 10.

Для тонкого контроля отклика местной иммунной системы полости рта пациентов был проанализирован провоспалительный цитокин - фактор некроза опухоли, данный показатель у группы сравнения $-3,49 \pm 0,12$ пг/мл и основной групп – $3,94 \pm 1,35$ пг/мл в сравнении с группой контроля $-1,93 \pm 0,47$ пг/мл были достоверно выше. За месяц проведенного лечения у основной группы показатель данного цитокина имеет более быстрые темпы снижения чем в группе сравнения. После лечения у группы стандартной схемы реабилитации, показатель снизился до уровня $2,81 \pm 0,68$ пг/мл, у группы где был назначен иммуномодулятор Галавит фактор некроза опухоли выровнялся на значении $1,97 \pm 0,65$ пг/мл.

Второй достаточно важный провоспалительный цитокин также оказался очень показательным в нашем исследовании, в группе пациентов, считающих себя здоровыми и успешно ортопедически реабилитированными, этот показатель оказался равен $43,58 \pm 2,68$ пг/мл, у группы сравнения и основной этот показатель не имел сильно значимого различия $221,86 \pm 5,81$

пг/мл и $226,02 \pm 11,46$ пг/мл, что благоприятно делало исследование максимально достоверным. Через месяц после проведенной терапии и выполнения плана лечения можно наблюдать, что у группы с применением препарата «Галавит» нормализация показателя произошла гораздо быстрее чем у групп сравнения. После завершения лечения было отмечено значительное снижение данного показателя у обеих групп: значение группы сравнения – $87,19 \pm 14,51$ пг/мл, основной группы – $55,57 \pm 6,33$ пг/мл.

Антагонистом этих иммунных белков является И 10. Препарат «Галавит» является иммуномодулятором, действие которого направлено на обратимое ингибирование провоспалительных белков и активации противовоспалительных. В группе контроля получены результаты И 10 являющиеся нормальными показателями $-1,24 \pm 0,2$ пг/мл [115]. **В основной группе можно наблюдать более быстрое и большее снижение противовоспалительного цитокина, что свидетельствует о снижении воспалительной реакции полости рта и нормализации иммунного настроения организма. В группе сравнения также проходит нормализация содержания И 10 в ротовой жидкости, более медленными темпами и на контроле через полгода отмечаем все еще превышающий норму показатель.**

был проанализирован провоспалительный цитокин - фактор некроза опухоли, данный показатель у группы сравнения $-3,49 \pm 0,12$ пг/мл и основной группы – $3,94 \pm 1,35$ пг/мл в сравнении с группой контроля $-1,93 \pm 0,47$ пг/мл были достоверно выше. За месяц проведенного лечения у основной группы показатель данного цитокина имел более быстрые темпы снижения, чем в группе сравнения. После лечения в группе пациентов со стандартной схемой реабилитации показатель снизился до уровня $2,81 \pm 0,68$ пг/мл, в группе с включением в стандартную терапию иммуномодулятора «Галавит» фактор некроза опухоли выровнялся на значении $1,97 \pm 0,65$ пг/мл.

Антагонистом этих иммунных белков является И-10. В группе контроля получены результаты содержания И 10, являющиеся нормальными показателями $-1,24 \pm 0,2$ пг/мл. В основной группе можно наблюдать более быстрое и значимое снижение противовоспалительного цитокина, что свидетельствует об уменьшении воспалительной реакции в полости рта и нормализации иммунного настроения организма. В группе сравнения также происходит нормализация содержания И 10 в ротовой жидкости, более медленными темпами и на контроле через полгода отмечаем все еще превышающий норму показатель.

Таблица 3 - Динамика результатов уровня цитокинов ротовой жидкости у пациентов с непереносимостью металлических ортопедических конструкций

	TNF- альфа, пг/мл	интерлейкин -1 бета, пг/мл	интерлейкин 10, пг/мл

Группа основная до лечения	3,94±1,35 *	226,02±11,46 *	13,24±0,46*
Группа сравнения до лечения	3,49±0,12 *	221,86±5,81*	14,86±0,68
Группа через месяц основная после лечения	2,09±0,18*	68,14±8,65*	4,24±0,15*
Группа сравнения через месяц после лечения	2,73±0,14*	156,23±28,45*	10,22±0,19*
Группа основная после лечения через 6 месяцев	1,97±0,65 *	55,57±6,33 *	1,84±0,11*
Группа сравнения после лечения через 6 месяцев	2,81±0,68 *	87,19±14,51*	2,81±0,31*
Группа контроля	1,93±0,47	43,58±2,68	1.24±0,2

Примечание * $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Анализ содержания ионов никеля, хрома, кобальта в ротовой жидкости.

В результате проведенного нами исследования ротовой жидкости пациентов здоровой группы содержание никеля составило $0,039 \pm 0,01$ мкг/л, у группы сравнения и основной данные показатели превышены многократно $3,69 \pm 0,44$ мкг/л и $3,81 \pm 0,47$ мкг/л соответственно. Через месяц после снятия старых конструкций данный показатель снизился и закрепился на устойчиво-нормальных показателях. Через 6 месяцев после ортопедической реабилитации этот показатель сохранился на уровне нормальных показателей $0,06 \pm 0,04$ мкг/л и $0,051 \pm 0,05$ мкг/л соответственно. В виду низкого содержания хрома в сплавах конструкций, концентрации данного металла в ротовой жидкости оказалась крайне мала, но также изменялась в ходе реабилитации пациентов. Аппарат атомный спектрограф в исследовании контрольной группы пациентов (практически здоровых) вывел средний показатель $0,001 \pm 0,0002$ мкг/л, у пациентов основной группы и группы сравнения значения оказались в целом одинаковыми $0,28 \pm 0,03$ мкг/л и $0,28 \pm 0,04$ мкг/л. После замены конструкций на временные и проведения комплексной терапии повторное измерение концентрации ионов хрома у пациентов данных групп демонстрирует снижение и стабилизацию этого показателя. По завершению протезирования пациентов через 6 месяцев был проведен повторный забор ротовой жидкости для контроля содержания иона хрома, который закрепился на уровне $0,01 \pm 0,001$ мкг/л и $0,01 \pm 0,008$ мкг/л соответственно.

При анализе ротовой жидкости кобальт удавалось обнаружить не в значительных концентрациях, но в процессе проводимого лечения на этапах временного и контроля постоянного протезирования через 6 месяцев содержание изменялось в ходе реабилитации пациентов. Аппарат атомный спектрограф в исследовании контрольной группы пациентов (практически здоровых) вывел средний показатель $0,002\pm 0,0003$ мкг/л, у пациентов основной группы и групп сравнения значения до снятия конструкций оказались в целом одинаковыми $0,17\pm 0,02$ мкг/л и $0,18\pm 0,01$ мкг/л. После замены конструкций на временные и повторного измерения концентрации ионов кобальта у пациентов данных групп показатель снизился и стабилизировался. После завершения протезирования пациентов через 6 месяцев был проведен повторный забор ротовой жидкости для контроля содержания иона кобальта, который закрепился на уровне $0,03\pm 0,004$ мкг/л и $0,04\pm 0,002$ мкг/л соответственно.

Анализ измерения значений водородного показателя (рН).

В ходе нашего исследования соответственно было произведено измерение водородного показателя ротовой жидкости. В группе пациентов контроля в среднем рН был установлен на уровне $7,02\pm 0,19$, у пациентов группы сравнения и основной был отмечен сдвиг в кислотную сторону $6,53\pm 0,57$ и $6,64\pm 0,52$ соответственно. Через месяц после снятия конструкций и активного лечения можно наблюдать смещение водородного показателя ротовой жидкости в более кислую сторону в обеих группах. После проведенного лечения через 6 месяцев концентрация ионов водорода увеличилась, что улучшило картину кислотности ротовой жидкости обеих групп: основная группа – $7,12\pm 0,29$ мкг/л, группа сравнения – $7,13\pm 0,22$ мкг/л.

Таблица 4 - Динамика результатов концентрации ионов никеля, хрома, кобальта и значений водородного показателя ротовой жидкости у пациентов с непереносимостью металлических ортопедических конструкций

	Никель (мкг/л)	Хром (мкг/л)	Кобальт (мкг/л)	рН (Н)?
Группа основная до лечения	$3,81\pm 0,47$ *	$0,28\pm 0,03$ *	$0,17\pm 0,02$ *	$6,64\pm 0,52$ *
Группа сравнения до лечения	$3,69\pm 0,44$ *	$0,28\pm 0,04$ *	$0,18\pm 0,01$ *	$6,53\pm 0,57$ *
Группа основная через месяц после лечения	$1,12\pm 0,08$ *	$0,12\pm 0,01$ *	$0,08\pm 0,009$ *	$6,05\pm 0,87$ *

Группа сравнения через месяц после лечения	0,89±0,9*	0,15±0,01*	0,09±0,008*	6,32±0,75*
Группа основная через 6 месяцев после лечения	0,051±0,05 *	0,01±0,001*	0,03±0,004 *	7,13±0,22*
Группа сравнения через 6 месяцев после лечения	0,06±0,04 *	0,01±0,008 *	0,04±0,002*	7,12±0,29*
Группа контроля	0,039±0,01	0,001±0,0002	0,002±0,0003	7,02±0,19

Примечание * $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Результаты применения программы ЭВМ «БИНАР-М» и оценки ее эффективности.

Данные, полученные нами в ходе оценки результатов комплексной терапии больных с НСКМ, послужили основой для создания компьютерной экспертной системы для индивидуализации метода лечения.

При клиническом и лабораторном исследовании ротовой полости и ротовой жидкости пациента, были получены следующие данные: разность потенциалов -100 mV в полости рта, концентрация ионов Ni-2 мкг/л , Cr-0.3 мкг/л , концентрация цитокинов TNF-a – 8.12, интерлейкин 10- 7,12. В поле коэффициента важности везде выставлены были единицы для равной оценки значимости. После активации клавиши «расчёт оценки объекта» мы получаем, что наиболее важные параметры в синдроме непереносимости у данного пациента являются: разность потенциалов и повышенная концентрация провоспалительного цитокина TNF-альфа , что соответственно требует элиминацию всех металлических конструкций, несостоятельных пломб, а также коррекцию иммунного статуса у пациента с использованием препаратов иммуномодулирующего направления.

Назначение программы: Информационная поддержка процесса анализа совместимости биологических и технических компонентов биотехнических систем (структур) и принятия решения о выполнении (или невыполнении) требования их совместимости на стадии проектирования системы.

ВЫВОДЫ

1. У больных с непереносимостью металлических ортопедических конструкций, среди которых составили: 18% штампованно-паяные мостовидные протезы из нержавеющей стали, 24% литые конструкции из кобальтохромового сплава, 16% штампованно-паяные протезы из

нержавеющей стали с покрытием нитрид титаном, 28% металлокерамические протезы на основе кобальтохромового сплава, 14% бюгельные протезы из кобальтохромового сплава для бюгельных протезов, отмечен высокий уровень интенсивности кариеса (КПУ – 12,23), ИГРУ - 1,2 , наличие заболеваний слизистой оболочки ротовой полости – 25% .

2. Установлено, что у больных с непереносимостью металлических ортопедических конструкций в ротовой жидкости обнаружено увеличение концентрации ионов Cr, Ni, Co. Индивидуальный подбор конструкционного материала позволяет достоверно ($p < 0,001$) снизить показатели содержания ионов металлов («Способ индивидуального подбора конструкционного материала для изготовления зубопротезных конструкций в полости рта», патент на изобретение № 2646471 от 5 марта 2018).

3. У пациентов с непереносимостью металлических ортопедических конструкций определен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости (увеличение показателя концентрации IL-1 β , TNF- α , уменьшение показателя концентрации IL-10).

4. С помощью потенциометрии, галиметрии, и измерения уровня кислотно-щелочного баланса в ротовой жидкости у больных с непереносимостью металлических ортопедических конструкций выявлены существенные превышения пороговых значений этих показателей.

5. Включение в комплексное, персонифицированное лечение пациентов с непереносимостью металлических ортопедических конструкций иммуномодулятора «Галавит» приводит к положительной динамике клинических и лабораторных показателей (нормализация уровня pH ротовой жидкости, улучшению баланса саливарных цитокинов).

6. Разработанная программа ЭВМ «БИНАР-М» позволяет понять необходимость поиска индивидуального комплекса диагностических мероприятий для каждого конкретного пациента с непереносимостью металлических ортопедических конструкций в соответствии с клинической картиной и позволяет прогнозировать эффективность лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно включать в стандартные схемы лечения непереносимости дентальных протезов препарат из группы иммуномодуляторов «Галавит». Препарат «Галавит» назначается 10 дней, каждый день по 4 таблетки, затем 10 через день в той же суточной дозе. Курс лечения составляет 30 дней. Также должны быть даны рекомендации по соблюдению индивидуальной гигиены полости рта и исключению приема острой, соленой пищи.

2. Для оптимизации ортопедической реабилитации предпочтительно использовать метод индивидуального подбора материала для изготовления дентальных протезов. Подбор материала необходимо осуществлять после проведения комплексной терапии, включающей курс местного и общего лечения по стандартной схеме с назначением препарата «Галавит». При

отсутствии жалоб и нормализации лабораторных показателей ротовой жидкости на поверхности зуба фиксируется пробник материала. Замена пробника проводится каждые 5 дней с повторными измерениями разности потенциалов и забора ротовой жидкости для анализа концентрации фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1 бета и -10. При нормальных лабораторных показателях ротовой жидкости и отсутствии жалоб выбирается тот материал, который соответствует схеме протезирования.

3. Данная оптимизированная терапия позволяет повысить эффективность и прогнозируемость ортопедической реабилитации пациентов, как вновь протезируемых, так и первично обратившихся за реабилитацией.

4. Использование программы ЭВМ «БИНАР-М» позволит улучшить индивидуальный комплекс диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с синдромом непереносимости металлических ортопедических конструкций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Казарина Л.Н. Влияние галиметрии на эффективность гигиены полости рта / Л.Н. Казарина, **Е.В. Серхель**, М.В. Серхель // Cathedra - кафедра. Стоматологическое образование. 2015. № 51. С. 24-26.

2. Казарина Л.Н. / Влияние иммунокорректирующей терапии на ионный и цитокиновый профиль ротовой жидкости пациентов с непереносимостью металлических сплавов в полости рта / Л.Н. Казарина, **Е.В. Серхель**, А.Е. Пурсанова // Cathedra - кафедра. Стоматологическое образование. 2017. № 60-61. С. 22-24.

3. Казарина Л.Н. / Индивидуальный подбор материала дентальных протезов при ортопедической реабилитации пациентов / Л.Н. Казарина, **Е.В. Серхель**, А.С. Казарин // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27562>

4. Исследование показателей цитокинов, ионов хрома и никеля в ротовой жидкости при индивидуальном подборе материала для протезирования / Л.Н. Казарина, Е.В. Серхель, А.С. Казарин, У.Г. Гулян // В сборнике: Научный посыл высшей школы - реальные достижения практического здравоохранения, Сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета. Под общей редакцией О.А. Успенской, А.В. Кочубейник; Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Нижний Новгород, 2018. С. 456-460.

5. Клинико-иммунологические особенности предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ / А.Е. Пурсанова, Л.Н. Казарина, О.О. Гущина, **Е.В. Серхель**, А.Е. Белозеров, З.М. Абаев // Стоматология. 2018. Т. 97. № 5. С. 23-26.

6. Оценка эффективности терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта при помощи аутофлюоресцентной диагностики / А.Е. Пурсанова, Л.Н. Казарина, У.Г. Гулян, **Е.В. Серхель** // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27754>

7. Казарина Л.Н. Содержание ионов хрома и никеля в ротовой жидкости у пациентов с несъемными металлическими конструкциями / Л.Н. Казарина, **Е.В. Серхель**, А.Е. Широков // Dental Forum. 2017. № 1. С. 43-45.

8. Патент 2646471 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/487 (2006.01)

Способ индивидуального подбора материалов для изготовления зубопротезных конструкций в полости рта / Л.Н. Казарина, Е.В. Серхель.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России. - № 2646471; заявл. 02.10.2017; опубл. 05.03.2018, Бюл. № 7

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БМП-03 – биопотенциалометр 03
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИФА - иммуноферментный анализ
ИФН – интерферон
КХС – кобальтохромовый сплав
ЛОР – ларингооторинология
ЛСС – летучие сернистые соединения
НСКМ - непереносимость стоматологических конструкционных материалов
СОПР – слизистая оболочка полости рта
ССС – сердечно-сосудистая система
ФГБОУ ВО ПИМУ - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Приволжский исследовательский медицинский университет
ФДПО - Факультет дополнительного профессионального образования
ФНО –а – фактор некроза опухоли альфа
ЭВМ - электронно-вычислительная машина
NK- клетки – естественные киллеры
P- Достоверность
RANKL - Лиганд-рецепторная система
TNF-альфа - фактор некроза опухоли