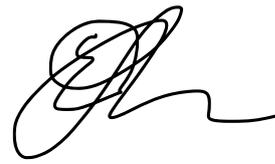


На правах рукописи



**МИХАЙЛОВА
ЕКАТЕРИНА СТАНИСЛАВОВНА**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ**

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени доктора медицинских наук

Белгород – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Цимбалистов Александр Викторович

Официальные оппоненты:

Кунин Вадим Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Борисова Элеонора Геннадиевна – доктор медицинских наук, доцент, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, профессор кафедры (клиники) общей стоматологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;

Данилина Татьяна Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « 14 » мая 2021 года в 13-00 часов на заседании диссертационного Совета БелГУ.14.01, созданного на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и на сайте университета <https://www.bsu.edu.ru/bsu/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета БелГУ.14.01

Ярош Андрей Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Известно, что лечение дефектов зубов и зубных рядов следует проводить с учетом комплексного воздействия зубных протезов на все составляющие зубочелюстной системы, поскольку протезные конструкции обладают как лечебным, профилактическим, так и побочным действием по отношению к тканям и органам полости рта и организму в целом (Гожая Л.Д., 2001; Емгахов З.В., 2012; Галеев Р.М., 2018; Михайлова М.В., 2018; Gawkrödger, D.J., 2005; Kettelarij J.A. et al., 2014; Sousa L.L. et al., 2014; Al-Imam H. et al., 2016).

Осложнения при протезировании стоматологическими конструкционными материалами (СКМ) в значительной мере обусловлены реакциями организма, вызванными воздействием компонентов сплавов металлов и пластмасс (Калинин А.Л. и соавт., 2015; Уруков Ю.Н. и соавт., 2015; Дубова Л.В., 2010; Рева И.В. и соавт., 2016; Thyssen J.P., Menné., 2010; Cifuentes M. et al., 2017; Mittermüller, P., 2018). Обладая многими положительными свойствами, СКМ могут оказывать негативное воздействие на ткани и органы полости рта с развитием комплекса патологических и адаптивных изменений в организме, который в литературе рассматривается как «непереносимость стоматологических конструкционных материалов» (НСКМ) (Жолудев С.Е., 1998; Караков, К.Г., 2004; Лебедев К.А. и соавт., 2010; Рединов И.С., Кожевников С.В., 2010; Дубова Л.В. и соавт., 2017).

Существуют три основных вида патологического воздействия СКМ на организм человека, ткани и органы полости рта: 1. химико-токсическое; 2. электрогальваническое (повреждающее действие гальванического тока); 3. аллергическое (Гожая, Л.Д., 2001; Лебедев К.А. и соавт., 2010; Данилина Т.Ф. и соавт., 2016; Хабилов Н.Л. и соавт., 2016; Hosoki M. et al., 2009; Schmalz G., Arenholt-Bindslev D.A., 2009; Bakula A. et al., 2011; Davis M.D. et al., 2011; Raap U. et al., 2012).

Варьирование частоты встречаемости НСКМ объясняется многообразием форм и клинических проявлений заболевания, отсутствием стандартизованного подхода к оценке патологических проявлений, недостаточной эффективностью методов исследования, которые не позволяют достичь однозначной трактовки наблюдаемой симптоматики. Низкая разрешающая способность основных и дополнительных методов исследования вызывает сложности при дифференциальной диагностике НСКМ с другими сходными по клиническим проявлениям заболеваниями (Блинова Т.В., Лапин С.В., 2012; Кожевников С.В., 2013; Величко Л.С., Ящиковский Н.В., 2017; Борисова Э.Г., Комова А.А., 2018; Khamaysi Z. et al., 2006; Eis D.W., 2008; Marino R. et al., 2009; Lynde C.B. et al., 2014; Schaeffer A.C. et al., 2016).

По данным литературы НСКМ является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого, в значительной мере, обусловлено дезинтеграцией общих и местных иммунных механизмов реагирования и защиты организма (Лебедев К.А. и соавт., 2013; Гумилевский Б.Ю. и соавт., 2014; Михальченко В.Ф. и соавт., 2015; Карпук И.Ю., 2018; Lu, Y. et al., 2009; Muris J. et al., 2014). Одной из многих предполагаемых причин развития НСКМ считают воздействие на слизистую

оболочку микробиоты протезных конструкций, разнообразные представители которой участвуют в возникновении и развитии воспалительных процессов (Сафаров А.М. и соавт., 2010; Рубленко С.С., 2012; Чижов Ю.В. и соавт., 2012; Gendreau L., Loewy Z.G., 2011; Chopde N. et al., 2012; O'Donnell L.E. et al., 2015; de Castro D.T. et al., 2018; Нao Y. et al., 2018). Поэтому выявление закономерностей соотношения механизмов защиты и повреждения в развитии НСКМ представляет значительный интерес.

Методы защиты от электрохимической коррозии, компонентов акриловых пластмасс и сплавов металлов предусматривают нанесение на поверхность металлического и/или акрилового протеза защитной плёнки из инертного материала (Караков К.Г., 2004; Неделко С., 2008; Лебеденко И.Ю., Воронов И.А., 2014; Майборода Ю.Н. и соавт., 2014; Воронов И.А. и соавт., 2016). Современные изолирующие покрытия на ортопедических конструкциях обладают биологической инертностью, уменьшают миграцию компонентов СКМ, снижают бактериальную обсемененность, обладают иммуностабилизирующими свойствами, могут повышать прочностные характеристики протеза. Однако изолирующие покрытия способны растворяться в биологической среде организма, образовывать трещины и истираться на поверхности при деформациях ортопедических конструкций, а также утрачиваться при механическом воздействии, различных температурных режимах. Поэтому разработка эффективных технологий изоляции зубных протезов, изготовленных из акриловых пластмасс и сплавов металлов, является перспективным направлением научно-практических исследований.

Таким образом, выявление причин «непереносимости», а также факторов, способствующих ее появлению, являются определяющими моментами в выборе тактики лечения и профилактики у пациентов, пользующихся съёмными и/или несъёмными зубными протезами. Патогенетический подход к разработке алгоритмов диагностики и лечения, повышающих эффективность реабилитации пациентов с аллергическим, токсико-химическим стоматитом и гальванозом, является актуальной проблемой стоматологии.

Степень разработанности темы исследования. Высказано много предположений относительно патогенеза НСКМ, авторы не одинаково подходят к трактовке и оценке основной причины, вызывающей патологические изменения слизистой оболочки рта (СОР) и организма в целом у больных с НСКМ. Остаются недостаточно исследованными иммунологические и другие формы защитных реакций организма на СКМ, остается дискуссионным вопрос о роли микробиоты полости рта в возникновении НСКМ.

Сложность выбора ведущего причинного фактора в развитии НСКМ определяет необходимость поиска дифференциально-диагностических подходов при оценке явлений непереносимости и сходных клинических состояний, а также выявления условий реализации аллергических и токсических компонентов непереносимости. Отсутствует единый подход к диагностике непереносимости акриловых пластмасс и сплавов металлов, а диагностическая ценность используемых методов исследования ставится под сомнение.

Лечение НСКМ является сложной, до конца не решенной и экономически затратной проблемой в связи с отсутствием ясного методологического подхода к протезированию пациентов с непереносимостью акриловых пластмасс и сплавов металлов. Разработка алгоритмов диагностики и лечения больных с НСКМ, технологии нанесения изолирующих покрытий на съемные и несъемные ортопедические конструкции является актуальной для практического здравоохранения. Все вышеизложенное позволило сформулировать цель и задачи исследования.

Целью исследования является разработка патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов.

Для достижения поставленной цели сформулированы **задачи исследования:**

1. Определить патогенетически обусловленные реакции организма при непереносимости стоматологических конструкционных материалов.
2. Изучить влияние стоматологических конструкционных материалов и электрохимических процессов между сплавами металлов на ткани организма.
3. Разработать эффективные методы диагностики непереносимости стоматологических конструкционных материалов.
4. Обосновать дифференциально-диагностические подходы при оценке явлений непереносимости стоматологических конструкционных материалов и сходных клинических состояний.
5. Разработать алгоритмы диагностики и лечения больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов.
6. Разработать технологию изоляции ортопедических конструкций сверхтонкими пленками оксида тантала (Ta_2O_5).

Научная новизна исследования. Установлены закономерности развития аллергических и токсических состояний, обусловленных действием СКМ и состоянием механизмов реагирования на них.

Определены патогенетически обусловленные реакции организма при НСКМ. Особенности изменений цитокинового профиля с нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- γ), гиперактивация системы комплемента с увеличением количества С3а-компонента свидетельствуют о значимости данных показателей местной иммунореактивности в развитии ГНТ, комплемент-зависимой цитотоксичности или псевдоаллергии у больных с НСКМ. Введение в полость рта протезной конструкции, вызывающей появление клинических симптомов аллергии у больных с НСКМ, сопровождается повышением уровня секреторных и цитофильных антител к *C. albicans* в смешанной слюне.

Установлено, что НСКМ развивается на фоне изменений метаболического статуса с повышением содержания ВНиСММ в плазме крови и смешанной слюне, что указывает на эндогенную интоксикацию организма больных, обусловленную

кооперацией соматических заболеваний и воздействием СКМ.

Выявлены особенности микробиоты биотопов полости рта (слизистая оболочка твердого неба, спинки языка, альвеолярных отростков и щек) у больных с НСКМ с количественными изменениями состава резидентной и транзитной микробиоты, характерными для дисбиотического сдвига и дисбиоза I-II степени.

Выявлены и описаны морфологические проявления в соединительной ткани экспериментальных животных, развивающиеся под действием гальванических токов и обусловленных ими коррозионных процессов. Определена морфологическая картина нарушений периферической иннервации и накопления в тканях продуктов электрохимической коррозии при гальванозе.

Проведен анализ информативности методов диагностики НСКМ. Предложено и обосновано применение устройств и способов диагностики НСКМ.

Предложены и обоснованы дифференциально-диагностические критерии различных форм НСКМ и сходных клинических состояний. Впервые описана группа пациентов с сочетанием нескольких видов НСКМ, частота встречаемости которой составляет 11,78 % среди больных с НСКМ.

Разработаны алгоритмы диагностики и лечения больных с НСКМ.

Экспериментально-клинически обоснована технология нанесения изолирующего покрытия оксида тантала (Ta_2O_5) на акриловые и металлические конструкции зубных протезов путем магнетронного реактивного распыления тантала в вакууме. Определен качественный и количественный состав покрытия, его прочностные и изолирующие характеристики.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан алгоритм и обоснован комплекс диагностических мероприятий, позволяющий дифференцировать НСКМ и сходные клинические состояния. Расширен и уточнен комплекс показателей основных и дополнительных методов диагностики, которые необходимо учитывать при постановке диагноза НСКМ.

Разработаны объективные критерии оценки результатов внутриротовых эпимукозных аллергологических тестов (ВЭАТ) с помощью методов компьютерной биомикроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Метод компьютерной биомикроскопии и ЛДФ позволяет оценить реакцию микроциркуляторного русла СОР на контакт со СКМ и повышает диагностическую эффективность провокационных аллергологических тестов. Разработанный способ измерения гальванических процессов в полости рта и прибор для его реализации просты в использовании и обладают высокой разрешающей способностью, что исключает риск необоснованного удаления зубных протезов.

Разработан алгоритм лечения, позволяющий повысить эффективность реабилитации пациентов с НСКМ за счет оптимизации лечебной тактики.

Предложенная технология магнетронного реактивного распыления в вакууме позволяет получить изолирующее покрытие оксида тантала (Ta_2O_5) на акриловых и металлических подложках, препятствующее выделению компонентов акриловых пластмасс и уменьшающее риск возникновения гальваноза в полости рта. Экспериментально-морфологическими исследованиями получены доказательства изоляции акриловых пластмасс пленкой оксида тантала (Ta_2O_5) и

отсутствия тканевой реакции на элиминацию компонентов пластмасс в ткани экспериментальных животных. Установлены изолирующие свойства покрытия оксида тантала (Ta_2O_5) на сплавах металлов, блокирующего коррозионные процессы в полости рта.

Опубликованы монографии, учебные пособия для ординаторов, практических врачей по методам обследования, дифференциальной диагностики и лечению больных с НСКМ.

Методология и методы диссертационного исследования.

Методологической основой исследования явилось последовательное применение современных методов научного познания. Именно патогенетический подход к обоснованию методов диагностики и лечения может являться фундаментальной методологической основой, на которую следует опираться при планировании и проведении лечения больных с НСКМ.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с основными методологическими правилами и принципами доказательной медицины. Объектом исследования были 1524 пациента с предварительным диагнозом НСКМ, 206 пациентов с ортопедическими конструкциями в полости рта без жалоб и явлений НСКМ и 54 практически здоровых пациента без ортопедических конструкций в полости рта. Предметом исследования являлась комплексная оценка полученных клинических, функциональных, экспериментальных, морфологических, микробиологических, иммунологических и аллергологических данных у больных с НСКМ. Все положения диссертации обоснованы фактическими данными, представленными в таблицах и рисунках. Для статистической обработки результатов исследования был использован стандартный пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (Statsoft), StatPlus (AnalystSoft), TY Statistics (TYEvolution).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Материальным субстратом, инициирующим НСКМ, являются компоненты акриловых пластмасс или сплавов металлов. НСКМ развивается на фоне изменений метаболического статуса, обусловленных кооперацией соматических заболеваний и воздействием СКМ.
2. В развитии НСКМ имеет значение повышенная чувствительность к СКМ, которая опосредована аллергической реакцией немедленного типа в 17,2 % случаев, развивается по цитотоксическому типу или является псевдоаллергической.
3. Развитие НСКМ сопровождается характерными для дисбиотического сдвига и дисбиоза I-II степени изменениями микробиоты полости рта.
4. Использование ВЭАТ с оценкой состояния МЦР методом компьютерной биомикроскопии и ЛДФ повышает эффективность диагностики НСКМ по сравнению с ЭАТ. Способ измерения гальванических процессов в полости рта и прибор для его реализации, основанный на оценке импеданса, принципиально отличаются от существующих аналогов и позволяют объективно регистрировать гальваническую ситуацию в полости рта.

5. Алгоритмы диагностики и лечения больных с НСКМ позволяют повысить эффективность реабилитации данной категории пациентов за счет оптимизации лечебно-диагностической тактики. Технология нанесения оксида тантала (Ta_2O_5) на ортопедические конструкции, изготовленные из акриловых пластмасс и сплавов металлов, позволяет получить стойкое диэлектрическое изолирующее покрытие, обладающее высокой биосовместимостью. Применение оксида тантала (Ta_2O_5) в качестве изолирующего покрытия ортопедических конструкций, изготовленных из акриловых пластмасс и сплавов металлов, является эффективным методом профилактики развития НСКМ.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки, наличием групп сравнения, адекватными и современными методами исследования и статистической обработки данных.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на пленарном заседании Научного медицинского общества стоматологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 18 октября 2005 г.), XIV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии» (Москва, 2005), научно-практической конференции по медицинской микологии (VII Кашкинские чтения), проблемной конференции «Микозы и микоаллергозы» (Санкт-Петербург, 2004), XI, XVII Международных конференциях челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии» (Санкт-Петербург, 2006, 2012), юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии» (Санкт-Петербург, 2011), XXI Евразийской научной конференции «Проблемы оценки и прогнозирования состояния индивидуального и популяционного здоровья при воздействии факторов риска (Донозология-2015)» (Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии», посвященной 80-летию со дня рождения профессора М.А. Слепченко Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 2017), XII Международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств» (Белгород, 2019).

Полученные результаты исследования внедрены в практическую работы СПб ГБУЗ «Поликлиника стоматологическая № 16», СПб ГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 20», медицинского научного центра ФГБНУ «ИЭМ», ООО «Клиника «Классика», ООО «Парадная пародонтология» Санкт-Петербурга, а также в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии Факультета стоматологии и медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Личное участие автора в получении результатов. Настоящее исследование выполнялось в период с 2000 по 2013 г. на кафедре ортопедической стоматологии ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская академия последипломного образования» (с 2011 г. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»), на кафедре клинической

микологии, аллергологии и иммунологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская академия последипломного образования» (с 2011 г. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»), экспериментально-морфологические исследования проведены в лаборатории нейрористологии кафедры нервных болезней ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (с 2015 г. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ), разработка диагностического устройства и технологии нанесения изолирующего покрытия на акриловые и металлические зубные протезы выполнена на кафедре электронных приборов и устройств Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ».

Постановка проблемы, формулирование цели, задач и дизайна исследования проведены совместно с научным консультантом д.м.н., профессором А.В. Цимбалистовым. Диссертантом самостоятельно проведены клинические и функциональные исследования. Сбор, обработка и интерпретация данных экспериментальных, морфологических, микробиологических, иммунологических и аллергологических исследований проведены при личном участии автора. Разработаны и запатентованы способы и устройства для диагностики НСКМ, написаны монографии, учебные пособия для ординаторов и практических врачей. Выработана оптимальная диагностическая и лечебная тактика, предложены алгоритмы диагностики и лечения больных с НСКМ. Автором проведен анализ полученных результатов, подготовка материалов диссертации, публикаций, патентов и докладов. Личный вклад автора составляет свыше 90%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.14 – стоматология; формуле специальности стоматология: стоматология – область науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний (кариес зубов, заболевания пародонта и др.), разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения. Совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и современных методов лечения стоматологических заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения страны; область исследований согласно пунктам 4, 5; отрасль наук: медицинские науки.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 35 печатных работ в зарубежных, центральных и региональных изданиях, в том числе: 21 статья в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ; 3 статьи – в изданиях, индексируемых международной базой данных Scopus; 5 учебных пособий; 2 монографии. Получено 3 патента РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации. Основное содержание диссертации изложено на 332 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав (глава обзор литературы, глава материалы и методы, 4 главы – результаты собственных исследований, глава обсуждение результатов исследования и заключение), выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 81 таблицей и 73 рисунками. Список литературы содержит 360 источников, в том числе 171 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследовано 1524 человека (1375 женщин и 149 мужчин) с предварительным диагнозом НСКМ. Эти больные составили I (основную) группу наблюдения. Во II группу вошли 206 человек с ортопедическими конструкциями в полости рта без жалоб и явлений НСКМ. III (контрольная) группа представлена 54 санированными, практически здоровыми лицами без ортопедических конструкций в полости рта. Данная группа была сформирована для осуществления иммунологических, биохимических и микробиологических исследований.

Критерии включения пациентов в I группу исследования: возможная взаимосвязь субъективных и объективных клинических проявлений «непереносимости» с протезированием; информированное добровольное согласие. Критерии включения пациентов во II группу исследования: пациенты с ортопедическими конструкциями в полости рта без жалоб и явлений «непереносимости»; информированное добровольное согласие.

Критерии исключения пациентов из исследования: тяжелая сопутствующая патология внутренних органов в декомпенсированной форме; первичные и вторичные иммунодефициты, в том числе ВИЧ-инфекция; беременные и кормящие женщины; туберкулез; системные заболевания крови; воспалительные заболевания пародонта в стадии обострения; отказ пациента от обследования.

Клиническое обследование пациентов контрольной и опытных групп включало тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания. Особое внимание при этом уделялось оценке стоматологического и соматического статусов. На основе информации, полученной при специальном опросе пациента, исследовании состояния СОР, тканей пародонта, ортопедического статуса, гигиенических (Green J.C., Vermillion J.R., 1964; Чижов Ю.В., Новиков О.М., 2003) и пародонтологического (ВОЗ, 1982) индексов создавалось представление о состоянии органов и тканей полости рта у каждого обследованного.

Измерение гальванических токов в полости рта пациентов осуществляли с помощью микроамперметра, импеданса – с помощью прибора для измерения импеданса (ПИИ) (патент РФ на изобретение «Способ измерения гальванических процессов в полости рта» №2212185).

Проведены экспозиционная и провокационная пробы, ЭАТ, ВЭАТ («Способ определения чувствительности организма к стоматологическим материалам», патент РФ на изобретение № 2557415; «Устройство для проведения внутриротового

провокационного аллергологического теста», патент РФ на изобретение № 2146490) с оценкой микроциркуляции методом контактной биомикроскопии при помощи темнопольного люминесцентного биомикроскопа МЛК-1 и методом ЛДФ с помощью лазерного анализатора кровотока ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА»).

Проведены микробиологические, иммунологические, биохимические исследования пациентов основных и контрольной групп. Материалом для микробиологических исследований пациентов была смешанная слюна, а также образцы, полученные с различных участков СОР (твердое небо, язык, щеки, альвеолярные отростки). Материалом для биохимических и иммунологических исследований являлась венозная кровь и смешанная слюна.

Экспериментальные исследования включали разработку технологии нанесения покрытия оксида тантала (Ta_2O_5) на протезные конструкции, изготовленные из различных сплавов металлов и акриловых пластмасс, которая осуществлена методом магнетронного реактивного распыления на установке «УВН-2М», специально модернизированной для решения поставленной задачи. Исследование основных характеристик покрытия оксида тантала (Ta_2O_5) на поверхности экспериментальных образцов и протезных конструкций проводили с использованием следующих методов: электронной микроскопии на растровом электронном микроскопе JSM-35CF (16 образцов), ионного травления на аналитико-технологическом комплексе «STRATA FIB 205» (12 образцов), рентгенофазового анализа на установке ДРОН-2 с использованием излучения CuK (44 образца), электронно-зондового микроанализа с помощью рентгеновского микроанализатора энергодисперсионного типа (РМА) Link 860 (44 образца), бромидбромидного метода (168 образцов). Оценка качества и сплошности покрытия Ta_2O_5 , нанесенного на сплавы металлов, осуществлена с помощью Омметра (49 протезов), оценка прочности сцепления покрытия Ta_2O_5 с металлической подложкой – методом нанесения сетки царапин по ГОСТ 9.302-88 (16 образцов).

Для изучения влияния сплавов металлов и акриловых пластмасс на соединительную ткань экспериментальных животных (92 крысы) проведены экспериментально-морфологические исследования. Для оценки биологического действия образцов акриловых пластмасс и сплавов металлов, как «открытых», так и с покрытием Ta_2O_5 , а также влияния гальванических токов на соединительную ткань была выбрана экспозиция 7 и 21 день с момента имплантации данных образцов в соединительную ткань животных.

Для решения задачи клинической апробации метода изоляции протезных конструкций оксидом тантала (Ta_2O_5) сформирована группа из 45 больных с НСКМ, которые были ознакомлены с информацией по исследованию и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

Группа стоматологических больных с клиническими проявлениями «непереносимости» неоднородна по жалобам, стоматологическому и соматическому статусу, результатам дополнительных методов диагностики. Объединяющим звеном у данных пациентов является причинно-следственная связь

между протезированием и появлением симптомов непереносимости.

Причиной возникновения НСКМ является негативное воздействие СКМ на СОР аллергической, токсико-химической, электрогальванической природы. Возможно также сочетание нескольких видов воздействий СКМ на ткани и органы полости рта. Сочетание нескольких видов НСКМ отличается более тяжелым течением, сложностью дифференциальной диагностики и стойкостью субъективных проявлений (жжением СОР) с возможным развитием СЖПР.

Изучение анамнеза пациентов, результаты основных и дополнительных методов исследования позволили значительно уменьшить количество больных с первичным диагнозом НСКМ. НСКМ подтверждена только у 36,22 % больных. На первом месте по частоте встречаемости находится гальваноз (14,63 %), на втором – НСКМ аллергической природы (11,42 %), на третьем – токсико-химический стоматит (5,91 %), на четвертом – сочетание нескольких видов НСКМ (4,26 %). В 63,78 % случаев у обследованных пациентов была выявлена непереносимость протезных конструкций (НПК). Частота встречаемости различных форм непереносимости у пациентов с НСКМ (100 %) составляет: гальваноз – 40,4 %, НСКМ аллергической природы – 31,52 %, токсико-химический стоматит – 16,3 % и сочетание нескольких видов НСКМ – 11,78 %.

Поскольку все пациенты указывали на появление или усиление субъективных и объективных проявлений в полости рта после протезирования на фоне использования съемных и несъемных ортопедических конструкций, для характеристики значительной по объему группы больных без признаков НСКМ, был использован термин «непереносимость протезных конструкций». Причинами возникновения НПК являются: ошибки при изготовлении протезных конструкций, повлекшие за собой снижение высоты прикуса, механическую травму с появлением видимых патологических изменений СОР и без них (синдром Костена, травмирование волокон II и III ветви тройничного нерва и пр.); низкий уровень гигиены полости рта, в том числе плохой уход за протезными конструкциями с развитием хронического атрофического кандидоза СОР; наличие фоновой соматической патологии, коморбидные состояния; заболевания СОР; психологические факторы; сочетание нескольких перечисленных факторов.

В 50,54 % наблюдений у пациентов с НСКМ и в 92,28 % случаев у больных с НПК СОР была без видимых патологических изменений. Именно скудностью объективных клинических проявлений, наличием сопутствующей патологии тканей и органов полости рта объясняются сложности, возникающие при проведении дифференциальной диагностики НСКМ и сходных по клиническим проявлениям заболеваний, проявляющихся жжением СОР, что, в конечном счете, приводит к гипердиагностике НСКМ. Отсутствие специфических проявлений НСКМ создает сложности в дифференциальной диагностике этого симптомокомплекса от всех прочих сходных клинических состояний и приводит к большому проценту ошибок при постановке диагноза.

Анализ структуры сопутствующей патологии тканей и органов полости рта у пациентов с различными формами НСКМ и НПК позволил выделить наиболее значимые заболевания (СЖПР, КПЛ и синдром болевой дисфункции ВНЧС),

которые негативно сказываются на адаптации к протезным конструкциям и могут служить причиной появления жалоб у пациентов I группы. У пациентов с НПК частота встречаемости СЖПР (58,32 %) и синдрома болевой дисфункции ВНЧС (36,52 %) превалировала над показателями пациентов с НСКМ ($\chi^2=221,72$; $p<0,001$; $r=0,504$ и $\chi^2=154,91$; $p<0,001$; $r=0,43$ соответственно). КПЛ встречается достоверно чаще у пациентов с НСКМ (НСКМ аллергической природы, гальваноз, сочетание нескольких видов НСКМ), по сравнению с данными пациентов с НПК ($\chi^2=39,723$; $p<0,001$; $r=0,225$).

Отмечена высокая вероятность развития СЖПР у пациентов с гальванозом и сочетанием нескольких видов НСКМ относительно показателей пациентов с токсико-химическим стоматитом ($p<0,001$ и $p<0,05$ соответственно) и с НСКМ аллергической природы ($p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно). Выявлена положительная корреляция между СЖПР и гальванозом ($r=0,563$; $p<0,001$), СЖПР и сочетанием нескольких видов НСКМ ($r=0,411$; $p<0,001$). У пациентов с сочетанием нескольких видов НСКМ отмечена самая высокая частота встречаемости СЖПР и КПЛ относительно параметров обследованных с другими формами НСКМ (32,31 % и 20 % соответственно) ($p<0,001$).

Установлено, что у женщин НСКМ и НПК диагностируется соответственно в 4,6 и 18 раз чаще, чем у мужчин. Пик заболеваемости НСКМ приходится на лиц среднего возраста, тогда как резкое увеличение частоты встречаемости НПК наблюдается у пациентов пожилого и старческого возраста.

У всех пациентов с НСКМ и СЖПР отмечены сопутствующие заболевания органов пищеварения, нервной системы и других систем органов в разнообразных сочетаниях, что в значительной мере усложняет диагностику НСКМ, выбор лечебных мероприятий и отрицательно отражается на результатах лечения «непереносимости», так как устранение местной причины часто не приводит к исчезновению парестетических ощущений.

Течение основного заболевания у обследованных пациентов осложняется сопутствующей соматической патологией в связи с наблюдаемой полиморбидностью (таблица 1). Отмечена динамика увеличения с возрастом количества сопутствующих заболеваний на одного человека с наиболее высокими значениями данного показателя у пациентов старших возрастных групп. Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного человека во всех возрастных группах у больных с аллергией на СКМ и сочетанием нескольких видов НСКМ достоверно выше по сравнению с показателями пациентов с гальванозом и токсико-химическим стоматитом ($p<0,001-0,05$).

Анализ сопутствующей соматической патологии у пациентов I группы показал самую высокую частоту встречаемости: заболеваний органов пищеварения (K00-K93) у пациентов с НСКМ – 58,33 % ($\chi^2=62,286$; $p<0,001$; $r=0,390$; OR=3,74 [2,67;5,24]), у пациентов с НПК – 72,22 % ($\chi^2=97,817$; $p<0,001$; $r=0,392$; OR=4,61 [3,35;36,34]); болезней кровообращения (I00-I99) у пациентов с НСКМ – 34,96 % ($\chi^2=22,327$; $p<0,001$; $r=0,225$; OR=1,62 [1,22;2,85]), у пациентов с НПК – 41,04 % ($\chi^2=46,487$; $p<0,001$; $r=0,265$; OR=1,69 [1,22;2,35]); заболеваний нервной системы (G50-G59) у пациентов с НСКМ – 34,96 % ($\chi^2=4,954$; $p=0,027$; $r=0,114$; OR=1,76

[1,06;2,92], у пациентов с НПК – 41,04 % ($\chi^2=11,63$; $p<0,001$; $r=0,14$; $OR=2,25$ [1,39;3,63]). Вероятность возникновения НСКМ аллергической природы увеличивается при наличии у больных аллергических заболеваний ($\chi^2=114,92$; $p<0,001$; $r=0,681$; $OR=20,37$ [10,57;39,22]), а также вазомоторного и аллергического ринита ($\chi^2=112,9$; $p<0,001$; $r=0,677$; $OR=86,81$ [20,89;360,67]), бронхиальной астмы ($\chi^2=39,334$; $p<0,001$; $r=0,433$; $OR=25,68$ [6,08;108,53]) и невоспалительных заболеваний женских половых органов ($\chi^2=58,882$; $p<0,001$; $r=0,518$; $OR=5,7$ [3,59;9,05]). Самая низкая частота встречаемости сопутствующих соматических заболеваний, сопоставимая с показателями II группы, отмечена у пациентов с токсико-химическим стоматитом.

Таблица 1 – Количество сопутствующих заболеваний на одного пациента I и II групп (M \pm m)

Группа		Количество сопутствующих заболеваний на одного человека
I	НСКМ аллергической природы (n=174) ^{1.1}	4,61 \pm 0,1*
	Токсико-химический стоматит (n=90) ^{1.2}	1,54 \pm 0,11 ^{**/**}
	Гальваноз (n=223) ^{1.3}	2,68 \pm 0,11 ^{**/**/**}
	Сочетание нескольких видов НСКМ (n=65) ^{1.4}	4,23 \pm 0,2 ^{**/**/#}
	Всего НСКМ (n=552) ^{1.5}	3,23 \pm 0,09*
	НПК (n=972) ^{1.6}	3,44 \pm 0,08 ^{**/**/**/#}
II (n=206) ²		1,27 \pm 0,13
Примечания:		
1. – различия статистически значимы 2/ 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6 ($p<0,001$);		
2. ** – различия статистически значимы 1.1/ 1.2, 1.3, 1.4 ($p<0,001$);		
3. *** – различия статистически значимы 1.2/ 1.3, 1.4. ($p<0,001-0,05$);		
4. # – различия статистически значимы 1.3/ 1.4 ($p<0,001$)		

Установлена прямая корреляционная зависимость между количеством сопутствующих заболеваний и вероятностью возникновения НПК ($r=0,675$; $p<0,001$), возрастом и вероятностью возникновения НПК ($r=0,634$; $p<0,001$). У больных с НСКМ аллергической природы и сочетанием нескольких видов НСКМ выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством сопутствующих заболеваний на одного человека и вероятностью возникновения данных форм непереносимости ($r=0,614$; $p<0,001$ и $r=0,683$; $p<0,001$ соответственно).

Следовательно, комплекс лечебных мероприятий у пациентов с НСКМ и НПК должен включать не только удаление «причинной» протезной конструкции, но и компенсацию фоновых патологических состояний как тканей и органов полости рта, так и организма в целом.

Опыт клинического применения ЭАТ демонстрирует их низкую диагностическую ценность. Значительное количество сомнительных реакций при

постановке эпикутанных аппликационных проб с образцами СКМ свидетельствует о сложностях интерпретации результатов тестирования.

ВЭАТ позволяет с большой точностью прогнозировать реакцию организма на СКМ по сравнению с ЭАТ. В случае положительной реакции на СКМ отмечается уменьшение плотности функционирующих капилляров на единицу площади исследуемого участка СОР на 13,99 % относительно исходных значений, увеличение диаметра капилляров по сравнению с начальными показателями: артериолярной части – на 28,37 %, веноулярной – на 27,74 %, собирательных венул – на 11,7 % (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели микроциркуляции у пациентов с положительной реакцией на СКМ при постановке ВЭАТ (n=1475)

Показатели	До ВЭАТ, M±m	После ВЭАТ, M±m	td	p
Диаметр артериолярной части капилляра, мкм	5,11±0,41	6,56±0,53	2,16	0,003
Диаметр веноулярной части капилляра, мкм	9,12±0,44	11,65±0,76	2,88	0,004
Средний диаметр капилляров, мкм	7,44±0,32	9,12±0,44	3,09	0,002
Диаметр собирательных венул, мкм	23,32±0,57	26,05±0,73	2,95	0,003
Плотность функционирующих капилляров, /мм ²	70,63±2,69	60,75±2,67	2,61	0,009

Согласно данным ЛДФ при положительных ВЭАТ происходит достоверное увеличение ПМ на 24,59 % относительно исходного уровня, уменьшение СКО – на 35,46 % и ИФМ – на 20,83 %.

Анализ полученных результатов позволяет сделать предположение, что различия в оценке ЭАТ и ВЭАТ связаны: с отсутствием в оценке эпимукозных тестов уровня сомнительных реакций; с использованием метода контактной биомикроскопии и ЛДФ при постановке эпимукозных проб, что позволяет точнее определить реакции организма на СКМ; существующими различиями в механизмах иммуногенеза кожных покровов и слизистых оболочек.

Особенностью прибора для измерения импеданса в полости рта (ПИИ) является изменяемая полярность протекания электрического тока, источником которого является прибор. Конструктивные особенности прибора позволяют устранить влияние собственной электродвижущей силы измеряемого объекта на результат измерения. В предлагаемом устройстве наиболее значимым является существенное снижение искажений, вносимых измерительной схемой в исследуемую гальваническую систему. Установлено, что абсолютные значения величины тока не коррелируют с выраженностью клинической картины гальваноза. Выявлена положительная средняя корреляция между выраженностью клинической

картины гальваноза и уровнем импеданса в полости рта ($r=0,673$; $p<0,001$).

Проведен анализ информативности двух использованных в исследовании медицинских диагностических технологий путём построения ROC-кривых, расчета и представления AUC (рисунок 1). Сравнение тестовых переменных (двух диагностических медицинских методов) показало следующие результаты: разница 0,263, стандартная ошибка 0,028 (0,208; 0,318), $Z 9,37465$ при $p<0,001$.

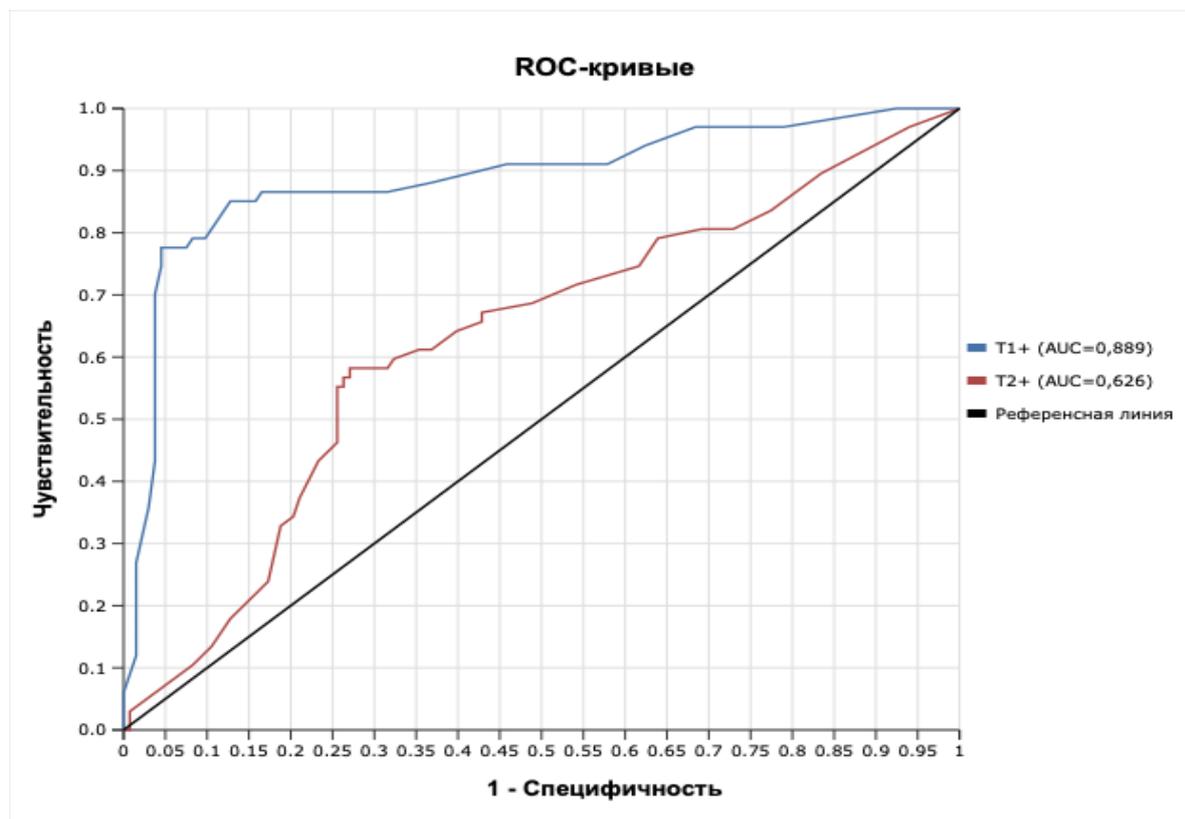


Рисунок 1 – Диаграмма ROC для двух диагностических медицинских технологий. Примечание: T1- измерение импеданса с помощью прибора ПИИ; T2 – измерение гальванических токов с помощью микроамперметра

Площадь AUC при построении ROC-кривой в случае использования микроамперметра для тестирования составила 0,626 при стандартной ошибке 0,043 (0,542; 0,709), индекс Юдена J 0,311, чувствительность 0,562, специфичность 0,729. Данные показатели указывают на среднее качество диагностического теста – измерения гальванических токов с помощью микроамперметра. Измерение импеданса с помощью прибора ПИИ показало высокое качество диагностического теста: площадь AUC составила 0,829 при стандартной ошибке 0,028 (0,834; 0,944), индекс Юдена J 0,731, чувствительность 0,776, специфичность 0,955. Следовательно, измерение импеданса в полости рта обладает высокой дискриминационной способностью

Анализ клинико-anamнестических данных, комплекс основных и дополнительных методов исследования, включая разработанные устройства и методы диагностики НСКМ, позволили расширить и уточнить ряд показателей и их значений для осуществления и упрощения дифференциальной диагностики НСКМ от всех прочих сходных по клиническим проявлениям заболеваний, а также

предложить алгоритм проведения диагностических мероприятий у пациентов с жалобами местного и общего характера, возникшими и/или усилившимися после протезирования (рисунок 2).

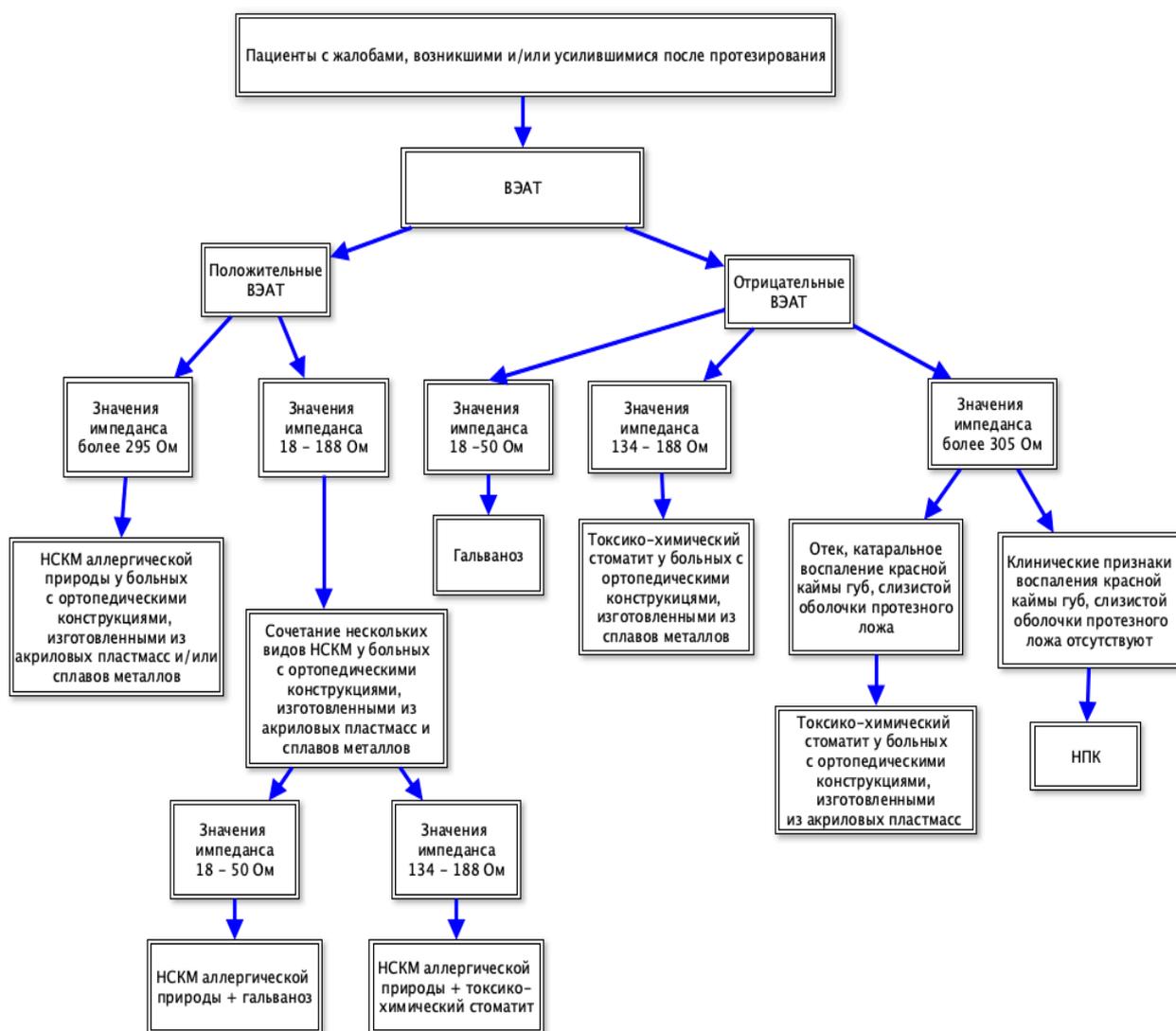


Рисунок 2 – Алгоритм диагностики НСКМ и НПК

Пушковым механизмом развития НСКМ является элиминация компонентов акриловых пластмасс и сплавов металлов в слюну и ткани организма. Отсутствие клинически выраженных симптомов воспалительной и иной реакции организма в ответ на применение СКМ не может свидетельствовать об отсутствии его токсико-химического и сенсibilизирующего воздействия, которое может проявиться с течением времени и привести к осложнениям, трудно поддающимся лечению.

Исследование элиминации компонентов акриловых пластмасс *in vitro* показало высокие значения высоты стояния пиков спектрограмм при фотометрировании растворов экстрактов акриловых пластмасс, полученных при исследовании образцов пластмасс «Фторакс», «Этакрил», с наибольшими показателями для образцов, изготовленных из пластмассы «Бесцветная» (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка высоты стояния пиков спектрограмм при фотометрировании растворов экстрактов акриловых пластмасс ($M \pm m$)

Акриловая пластмасса	Без покрытия Ta_2O_5	С покрытием Ta_2O_5	t	p
«Фторакс» (n=20)	0,86±0,03	0,65±0,05	3,6	p<0,001
«Этакрил» (n=20)	0,88±0,04	0,56±0,06	4,44	p<0,001
пластмасса «Бесцветная» (n=20)	0,94±0,04	0,81±0,05	2,03	p<0,05

Полученные в ходе экспериментально-морфологических исследований данные не могут служить гарантом биоинертности СКМ и свидетельствуют о токсическом действии акриловых пластмасс и сплавов металлов на окружающие ткани. Изменения соединительной ткани на 7 сутки после введения образцов акриловых пластмасс отражают процесс заживления раны, а так же созревание соединительной ткани вокруг имплантированного материала. Хорошо выраженный слой молодой грануляционной ткани свидетельствует о повреждающем действии образцов «Фторакса», наблюдаются явления апоптоза фибробластов. На 21 сутки все воспалительные явления стихают, отмечается склероз стенок сосудов и стромы окружающей соединительной и жировой ткани.

Вокруг всех образцов сплавов металлов на 7 сутки формируется зона фибрина различной толщины с более или менее выраженной лейколимфоцитарной инфильтрацией. Выраженность этих изменений нарастает в ряду: золото 900 пробы, СПС, сталь, сталь с покрытием НТ. Вокруг двух последних образцов наблюдается сосудистая реакция, проявляющаяся в гиперплазии эндотелия. Через 3 недели все образцы сплавов металлов окружены соединительнотканной капсулой, определяемой макро- и микроскопически. Но если вокруг образцов золота 900 пробы и СПС определяется зрелая соединительная ткань без воспалительной реакции, то образцы стали и стали с покрытием НТ окружает грануляционная ткань с воспалительной инфильтрацией. В последнем случае в состав инфильтратов входят сегментоядерные лейкоциты, что свидетельствует о сохраняющемся воспалительном процессе даже через 3 недели после имплантации.

В зоне между имплантированными образцами различных сплавов металлов на 7 и 21 сутки наблюдаются изменения, обусловленные их гальваническим взаимодействием и коррозионными процессами. Гальванические процессы между парой имплантатов, изготовленных из сплавов различных металлов, сопровождаются их коррозией, накоплением продуктов элиминации в макрофагах, сосудистыми изменениями различной степени выраженности и демиелинизацией периферических нервов. При изолированной демиелинизации чувствительных нервных волокон в клинической картине заболевания преобладают симптомы нарушенной чувствительности в области, за которую отвечает пораженный нерв: парестезии, гиперестезии, диссоциации, гипестезии, анестезии. Существует вероятность, что установленные в ходе экспериментально-морфологических

исследований данные объясняют возможный патогенез СЖПР у пациентов разнородными сплавами металлов в полости рта.

Установлено, что развитие НСКМ связано с дезинтеграцией общих и местных иммунных механизмов. Полученные результаты свидетельствует о постепенном вовлечении в патологический процесс всей иммунной системы организма больных с НСКМ, гиперактивации с последующим истощением функциональных резервов системы комплемента и нейтрофилов, компенсаторной активации гуморального звена иммунного ответа (рисунок 3).

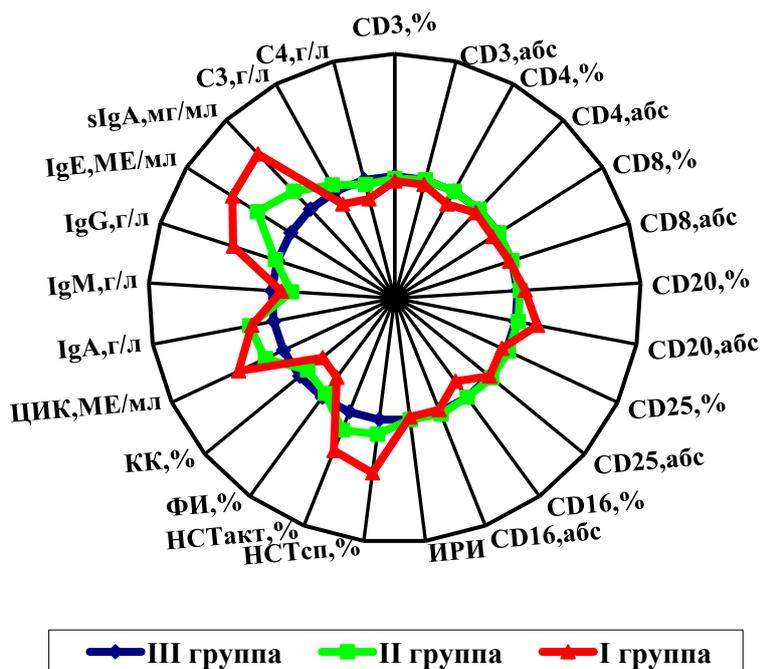


Рисунок 3 – Состояние клеточного и гуморального звена иммунитета, неспецифической резистентности организма у пациентов трех групп.

Из 93 обследованных пациентов I группы IgE-антитела к ионам металлов и акрилу в сыворотке крови выявлены только у 16 человек (17,2 %), IgG-антитела к ионам металлов и акрилу – у 23 человек (24,73 %). IgG-антитела к ионам металлов и к акрилу в сыворотке крови чаще диагностировали у пациентов уже имеющих в полости рта протезные конструкции. Причем частота выявления IgG-антител к ионам металлов и к акрилу возрастает с увеличением сроков ношения протезных конструкций ($r=0,622$, $p<0,01$). IgE-антитела к ионам металлов и к акрилу чаще определялись у пациентов, ранее не контактировавших со сплавами металлов и акриловыми пластмассами, используемыми в клинике ортопедической стоматологии, но имеющие отягощенный аллергологический анамнез ($r=0,554$, $p<0,01$).

В формировании НСКМ имеет значение повышенная чувствительность к СКМ, которая опосредована аллергической реакцией немедленного типа в 17,2 % случаев, развивается по цитотоксическому типу или является псевдоаллергической, что в том и другом случае может зависеть от гиперактивации системы комплемента.

Частота выявления IgA-антител и IgE-антител к *C. albicans*, как и уровень указанных антител у пациентов I группы с НСКМ были статистически достоверно

повышены относительно данных II и III групп ($p < 0,001$), что совпадает с увеличением числа этих грибов на ортопедических конструкциях в полости рта при НКСМ и свидетельствует о более активном гуморальном ответе при наличии признаков воспаления СОР.

В I группе обследованных для установления значимости наличия IgE-антител к *C. albicans* для результатов ВЭАТ были выделены две подгруппы: первая (1.1) – с отсутствием IgE-антител к *C. albicans* ($< 0,35$ МЕ/мл), вторая (1.2) – с наличием IgE-антител к *C. albicans* ($0,7-3,49$ МЕ/мл). В каждой из подгрупп изучены уровни sIgA и IgA-антител к *C. albicans* в смешанной слюне до и после постановки ВЭАТ (таблица 4).

Таблица 4 – Уровень IgA-антител к *C. albicans* в смешанной слюне пациентов I группы при положительном и отрицательном ВЭАТ

Подгруппа	Частота (+) ВЭАТ, n (%)	IgA-антитела к <i>C. Albicans</i>			
		до ВЭАТ, КП	после ВЭАТ, КП	n (%) при (+) ВЭАТ	n (%) при (-) ВЭАТ
1.1 (n=24)	3 (12,5 %)	0,61±0,04	0,66±0,05	1 (4,16 %)	4 (16,66 %)
1.2 (n=31)	20 (64,51 %) *	0,66±0,05	0,63±0,06	4 (12,9 %)	19 (61,29 %) *
Примечание – * уровень значимости χ^2 1.1 / 1.2 $p < 0,001$					

Введение в полость рта протезной конструкции, вызывающей появление клинических симптомов НКСМ, сопровождается повышением уровня секреторных и цитофильных антител, отражением чего являются концентрации антител к *C. albicans*. Обнаружение IgE к *C. albicans* с одновременным отсутствием IgA-антител при повышенном уровне sIgA в смешанной слюне является фактором риска и свидетельством значения микробного фактора в развитии местных аллергических реакций, так как усиливает токсическую реакцию и аллергическое действие СКМ.

У больных с НКСМ происходит активация местного иммунного ответа, включая местный синтез провоспалительных цитокинов, sIgA и гиперактивацию системы комплемента с образованием С3а-компонента комплемента, действие которого в генезе клинических симптомов НКСМ определяется его провоспалительными и анафилактическими свойствами (таблица 5).

Таблица 5 – Содержание цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ) и С3а-компонента комплемента в смешанной слюне пациентов I, II и III групп ($M \pm m$)

Группа	Уровни цитокинов, пг/мл				Уровень С3а, нг/мл
	ИЛ-8	ИЛ-10	ИФН- γ	ИЛ-4	
I (n=93)	188,4±11,1	3,93±0,45	37,2±3,6	16,1±3,2	50,2±4,1
II (n=56)	42,0±4,4 *	1,21±0,32 *	34,3±4,2	17,2±4,1	3,22±0,7 *
III (n=30)	46,1±4,1 *	1,11±0,3 *	36,4±3,1	26,5±4,3	3,07±0,64 *
Примечание – * различия статистически значимы I/ II, III группы ($p < 0,001$)					

У больных I группы с СЖПР без видимых клинических изменений СОР достоверно были увеличены только уровни С3а-компонента комплемента ($p < 0,001$) и ИЛ-8 ($p < 0,001$) практически без повышения ИЛ-10, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в слизистой, склонного к адекватному завершению. У больных I группы с КАС статистически достоверно повышены, по сравнению с контролем, уровни ИЛ-8, ИЛ-10 и С3а-компонента комплемента ($p < 0,001$). В этом случае повышенное количество ИЛ-10, синтезируемого макрофагами СОР, может подавлять воспалительную реакцию, способствуя хронизации процесса.

Выявленные изменения в содержании факторов местной иммунореактивности могут быть причиной развития клинических симптомов НСКМ. Сопоставление признаков гиперактивации системы комплемента, отсутствия повышенного синтеза ИФН- γ и ИЛ-4 позволяет высказать предположение, что основным механизмом повреждения и воспаления СОР при НСКМ является именно гиперактивация системы комплемента. При этом образование комплекса мембранной атаки может быть фактором, дополнительно повреждающим СОР у больных с НСКМ.

Верификация диагностической значимости дополнительных методов обследования у пациентов с аллергией на СКМ показала, что проведение лабораторных методов диагностики с определением общего IgE, IgE- и IgG-антител к акрилу и к ионам металлов в сыворотке крови и смешанной слюне, IgA- и IgE-антител к *C. albicans* в смешанной слюне и IgE- и IgG4-антител к *C. albicans* в сыворотке крови носит вспомогательный характер и может интерпретироваться только в совокупности с результатами клинического обследования пациентов.

Наличие в полости рта протезных конструкций приводит к значительному увеличению уровня общей микробной обсемененности. Самый высокий уровень общей микробной обсемененности выявлен у больных с НСКМ аллергической природы, токсико-химическим стоматитом и сочетанием нескольких видов НСКМ (таблица 6).

Анализ корреляционных зависимостей между показателями общей микробной обсемененности и частотой выявления НСКМ показал наличие средней степени связи между уровнем ОМЧ и НСКМ аллергической природы ($r = 0,655$; $p < 0,001$), уровнем ОМЧ и токсико-химическим стоматитом ($r = 0,540$; $p < 0,001$), уровнем ОМЧ и сочетанием нескольких видов НСКМ ($r = 0,673$; $p < 0,001$).

Микрофлора съемных и несъемных протезов у пациентов без жалоб и явлений НСКМ, а также у больных с НСКМ представлена основными представителями резидентной и транзитной микробиоты полости рта с количественной и качественной вариацией в зависимости от типа протезной конструкции и СКМ. Формирование микробной биопленки на поверхности протезных конструкций характерного качественного и количественного состава может вносить коррективы в механизмы развития НСКМ, влияя на симптоматику заболевания и вызывая сложности при проведении лечебных мероприятий.

Таблица 6 – Показатели ОМЧ в смешанной слюне пациентов I, II и III групп (M±m)

Группа		ОМЧ, КОЕ/мл
I (n=135)	НСКМ аллергической природы (n=56) ^{1.1}	5,21±0,21×10 ⁸ ^{*/**}
	Токсико-химический стоматит (n=29) ^{1.2}	4,33±0,14×10 ⁸ ^{*/**/***}
	Гальваноз (n=35) ^{1.3}	1,27±0,06×10 ⁸ ^{*/**/#}
	Сочетание нескольких видов НСКМ (n=15) ^{1.4}	4,27±0,12×10 ⁸ ^{*/**/***/##}
II (n=110)		1,51±0,06×10 ⁸ [*]
III (n=44)		4,23±0,2×10 ⁷
Примечания:		
1. – различия статистически значимы III/ I, II группы (p<0,001);		
2. ** – различия статистически значимы I/ II группы (p<0,001);		
3. *** – различия статистически значимы 1.1/ 1.2, 1.3, 1.4 (p<0,001);		
4. # – различия статистически значимы 1.2/ 1.3, 1.4 (p<0,001);		
5. ## – различия статистически значимы 1.3/ 1.4 (p<0,001)		

У пациентов с НСКМ аллергической природы, токсико-химическим стоматитом, гальванозом и сочетанием нескольких видов НСКМ микробиота слизистой оболочки различных биотопов полости рта представлена резидентными и транзиторными микроорганизмами. Выявлены характерные количественные изменения состава микробиоты при сохранении общей структуры биоценоза каждого из исследуемых биотопов СОР. Установлено снижение частоты выделения и степени колонизации каждого исследуемого биотопа СОР у больных с НСКМ аллергической природы, токсико-химическим стоматитом, гальванозом и сочетанием нескольких видов НСКМ *Propionibacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, обладающих антагонистическими свойствами по отношению к патогенным представителям микробиоты полости рта. В области каждого биотопа СОР у пациентов с НСКМ аллергической природы, токсико-химическим стоматитом, гальванозом и сочетанием нескольких видов НСКМ частота выделения и уровень колонизации *C. albicans* не имеют значимых различий относительно показателей контрольной и II опытной группы и находятся в пределах установленной нормы для содержания данных микроорганизмов в полости рта.

У пациентов с НСКМ аллергической природы, гальванозом и сочетанием нескольких видов НСКМ выявлен дисбиотический сдвиг и дисбиоз I-II степени, а у пациентов с токсико-химическим стоматитом только дисбиотический сдвиг в 60 % случаев (рисунок 4).

Изменения местной и общей иммунореактивности, повышение проницаемости СОР на фоне аллергической и токсической реакции на СКМ, высокий уровень электрохимических процессов в полости рта, нарушение саливации, сопутствующая патология, коморбидные состояния и другие патогенетические факторы развития НСКМ создают благоприятные условия для

количественных и качественных изменений микробиоты полости рта. Таким образом, формируется «порочный круг», когда при НСКМ создаются условия для развития дисбиоза в полости рта больных, который, в свою очередь, способствует хронизации патологии и препятствует излечению пациентов.

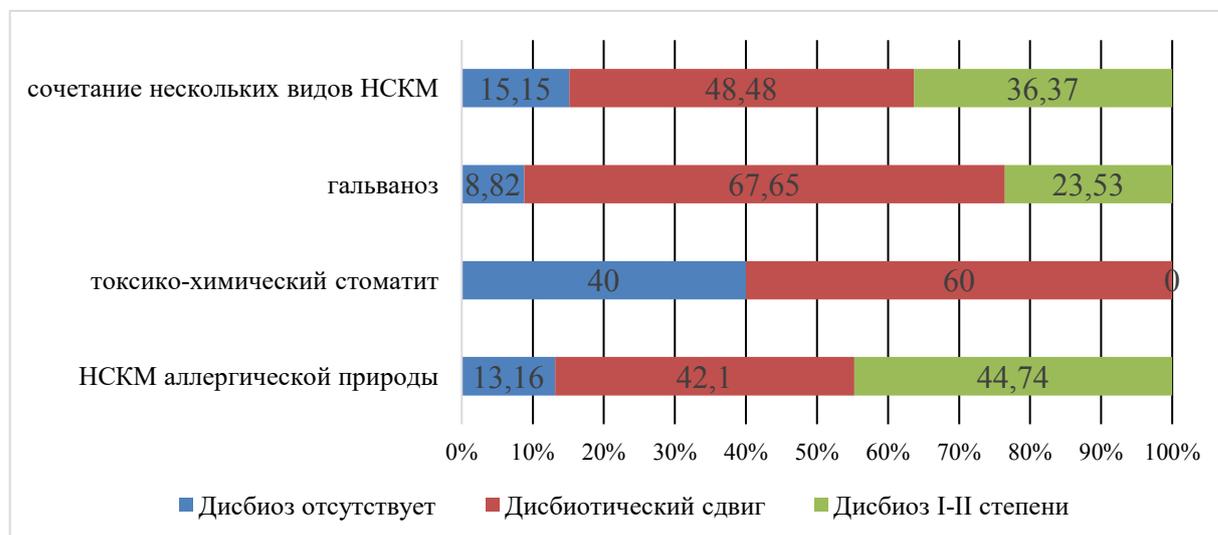


Рисунок 4 – Дисбиоз у пациентов с НСКМ

Повышенное содержание ВНиСММ в плазме крови у больных с НСКМ указывает на эндогенную интоксикацию, возникшую в результате нарушения деятельности внутренних органов и обусловленную введением в полость рта СКМ (таблица 7). Оценка метаболического статуса больных с НСКМ по содержанию ВНиСММ в плазме крови соответствует общеклинической соматической оценке состояния органов и систем пациентов. Выявлена прямая корреляционная зависимость между значениями ВНиСММ в плазме крови и полиморбидностью у пациентов с НСКМ ($r=0,516$; $p<0,001$).

Таблица 7 – Содержание ВНиСММ у пациентов I, II и III групп ($M\pm m$)

Группа	ВНиСММ в плазме крови, у.е.	ВНиСММ в эритроцитах, у.е.	ВНиСММ в смешанной слюне, у.е.
I (n=134)	22,13±1,02*	32,71±1,43	29,82±1,13*
II (n=67)	18,51±1,56	31,52±1,81	19,93±1,55**
III (n=40)	15,51±1,61	30,22±1,42	17,4±1,82

Примечания:

- различия статистически значимы III/ I, II группы ($p<0,001$);
- ** – различия статистически значимы I / II группы ($p<0,001$)

Высокий уровень ВНиСММ в смешанной слюне у больных с НСКМ может свидетельствовать о наличии процессов деструкции, распада высокомолекулярных веществ, содержащихся в слюне, а также выделении различных регуляторных

пептидов слюны, изменении содержания факторов местной иммунореактивности.

При введении в полость рта акриловых стоматологических пластмасс происходит изменение содержания ВНиСММ в смешанной слюне. Данные изменения характеризуют ответную реакцию как тканей полости рта, так и организма в целом. В случае положительного результата ВЭАТ с акриловой пластмассой, содержание ВНиСММ в смешанной слюне достоверно возрастает на 43,28 % относительно исходных значений ($p < 0,001$).

Таким образом, при положительном результате ВЭАТ у пациентов с НСКМ аллергической природы отмечены изменения уровня ВНиСММ в смешанной слюне, в то время как у пациентов без жалоб и явлений непереносимости изменения содержания ВНиСММ незначительны и статистически не значимы. Любое увеличение токсической нагрузки, вызванное внесением в полость рта СКМ, оказывающего негативное воздействие на окружающие ткани и организм в целом, вызывает резкую ответную реакцию, выражающуюся в усилении деструктивных процессов.

Эффективность лечения НСКМ и НПК определяется индивидуальным ресурсом и компенсаторными возможностями пациента. Анализ литературных данных, результатов основных и дополнительных методов исследования позволяет сделать вывод о том, что вероятность развития НСКМ и НПК зависит от ассоциации двух достоверных групп факторов: 1) возраст, гендерный фактор, сопутствующая патология, психоэмоциональное состояние, состояние СОР; 2) качество протеза, выбор СКМ, соблюдение технологии изготовления протезной конструкции, уход за протезными конструкциями. Нами предложен алгоритм лечения больных с НСКМ, в котором сделан акцент на принципах комплексности и последовательности (рисунок 5).

Для эффективного лечения больных с НСКМ необходимо компенсировать все звенья и этапы развития заболевания. Этиотропное лечение заключается в устранении протезной конструкции из полости рта и, соответственно, исключении влияния СКМ на ткани, органы полости рта и организм в целом. Компенсацию фоновых патологических состояний проводят врачи-терапевты, гастроэнтерологи, иммунологи-аллергологи и врачи других специальностей. Выявление особенностей и коррекция психоэмоционального статуса пациентов с НСКМ позволяет прогнозировать возможные изменения характерологического и эмоционального состояния личности пациента. Это необходимо для достижения конечной цели – адаптации пациента к протезной конструкции. Лечение стоматологических заболеваний, в том числе заболеваний СОР, является неотъемлемой составляющей реабилитации пациентов с НСКМ. Следование клиническим рекомендациям при изготовлении протезных конструкций и протезирование с учетом индивидуальной чувствительности к СКМ является фактором, исключающим негативное влияние протезной конструкции и СКМ. Одним из методов предотвращения негативного влияния компонентов СКМ на ткани и органы полости рта и организма в целом является нанесение на поверхность протезов изолирующего покрытия.

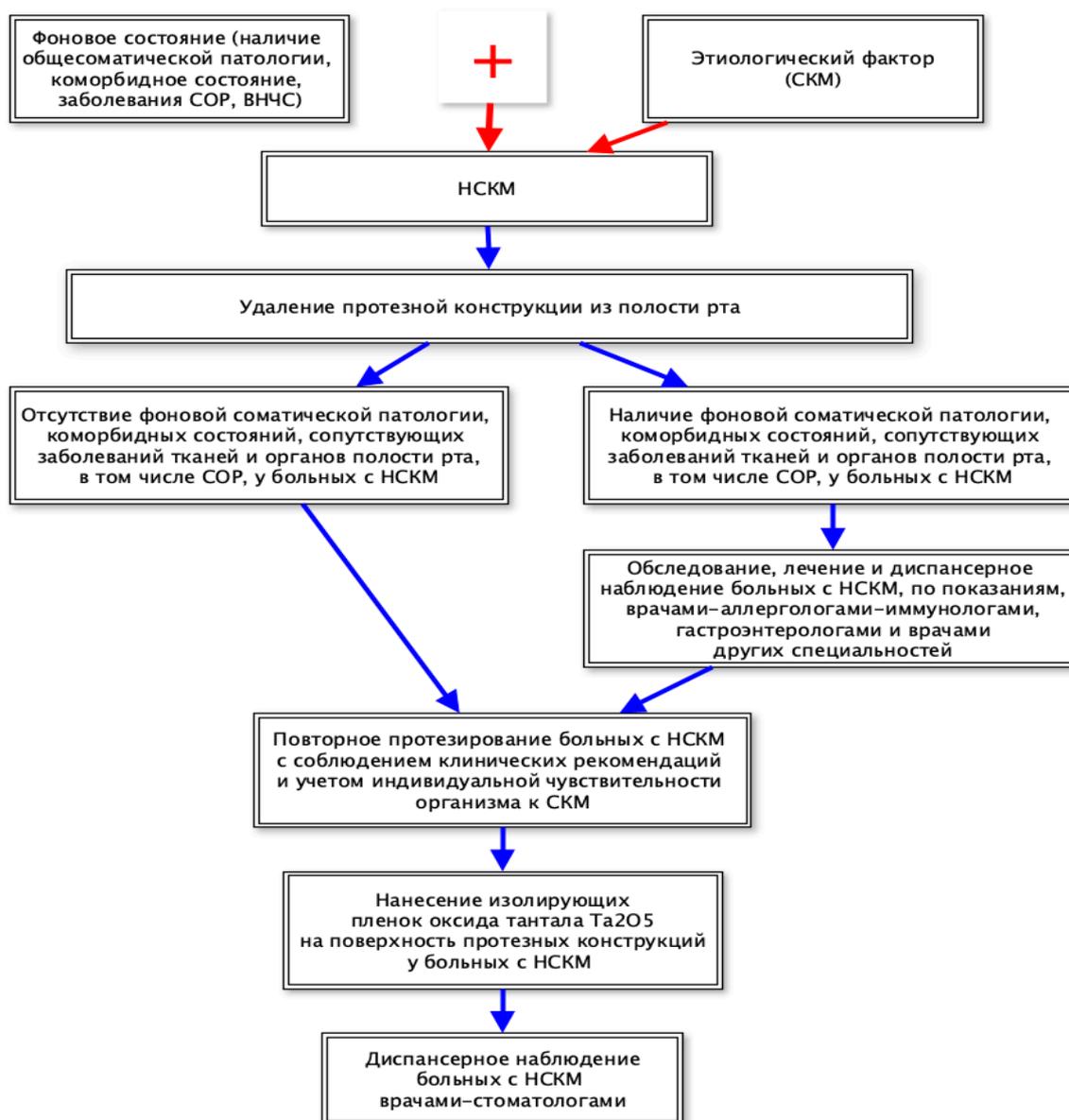


Рисунок 5 – Алгоритм лечения больных с НСКМ

Создана и экспериментально-клинически обоснована технология нанесения изолирующего покрытия Ta₂O₅ на акриловые и металлические конструкции зубных протезов путем магнетронного реактивного распыления тантала в вакууме при остаточном давлении 1×10^{-4} Па в системе газов аргон и кислород в соотношении 3:1 при температуре не более 90 °С для акриловых и 400-450 °С для металлических подложек. Данная технология может быть рекомендована, в первую очередь, больным с НСКМ аллергической природы, гальванозом, сочетанием нескольких видов НСКМ с отягощенным соматическим анамнезом, коморбидными состояниями, с заболеваниями СОР для профилактики «непереносимости».

Применение Ta₂O₅ в качестве изолирующего покрытия для металлических и акриловых зубных протезов является эффективным методом профилактики НСКМ. Пленка Ta₂O₅ имеет ряд преимуществ перед ранее предложенными покрытиями: обладает высокой адгезией к образцам, поскольку подлетая к подложке молекулы Ta₂O₅ на большой скорости «вбиваются» в поверхность; пленка стерильна, поскольку процесс напыления происходит в вакууме и атмосфере инертного газа

аргона; допускает последующую обработку (нагрев, радиационное воздействие, обработка химическими веществами); пленка практически прозрачная, имеет легкий радужный оттенок, который исчезает при намокании поверхности; равномерна на всем протяжении, отслоений не наблюдается; при нанесении на подложки сложной пространственной конфигурации, покрытие полностью повторяет форму поверхности, не вызывая деформации изделия; наличие в съемных протезах включений из металла (кламмеров) не изменяет технологический процесс.

Изолирующий слой Ta_2O_5 , обладая сплошностью при достаточно малой толщине (0,42 мкм), изолирует поверхность акриловой пластмассы и предотвращает выход различных компонентов СКМ в полость рта. Диэлектрическое покрытие Ta_2O_5 на поверхности металлических протезов обладает толщиной 0,62 мкм, прочно соединяется с подложкой, обладает высокой механической устойчивостью, сплошностью и является эффективным методом профилактики гальваноза.

Экспериментально-морфологические исследования на животных свидетельствуют о достоверном снижении токсического действия на ткани акриловой пластмассы, изолированной Ta_2O_5 , по сравнению с непокрытыми образцами. Изоляция образцов сплавов металлов Ta_2O_5 блокирует гальванический и коррозионный процессы, что подтверждается результатами экспериментально-морфологических исследований.

Проведенные стендовые испытания на модели ротовой жидкости показали, что при нанесении на металлические конструкции пленки Ta_2O_5 внутреннее сопротивление в системе возрастает в 6–11 раз. Метод экспресс-анализа с использованием Омметра позволяет объективно оценить изолирующую функцию Ta_2O_5 , нанесенного на металлические зубные протезы, непосредственно после напыления и в отдаленные сроки наблюдения. В 11,43 % случаев экспресс-анализ качества покрытия показал необходимость повторного нанесения Ta_2O_5 на протезы, изготовленные из сплавов металлов.

При нанесении покрытия Ta_2O_5 на образцы акриловых пластмасс происходит снижение выделения остаточного мономера из готового изделия по сравнению с «открытыми» образцами. Отсутствие значимых различий между изолированными Ta_2O_5 образцами с соблюдением и нарушением режима полимеризации свидетельствует о достаточно надежном покрытии Ta_2O_5 , позволяющем в значительной степени снизить поступление остаточного мономера и других продуктов гидролиза акриловых пластмасс в полость рта. Аналогичные результаты, свидетельствующие о качестве наносимого изолирующего слоя, получены при изучении спектров поглощения экстрактов акриловых пластмасс, изолированных пленками Ta_2O_5 (таблица 3). Отмечена более низкая высота стояния пиков спектрограмм при исследовании образцов, покрытых пленками Ta_2O_5 .

При постановке ВЭАТ с использованием образцов сплавов металлов и акриловых пластмасс, покрытых пленкой Ta_2O_5 , положительных реакций не наблюдалось, что может свидетельствовать о надежной изоляции поверхности образцов и отсутствии негативного воздействия на СОР компонентов сплавов

металлов и акриловых пластмасс.

Нанесение изолирующего покрытия Ta_2O_5 на акриловые съемные протезы и протезные конструкции из сплавов металлов у пациентов с НСКМ является эффективным методом профилактики «непереносимости» с положительными ближайшими и отдалёнными результатами, заключающимися в отсутствии субъективных и объективных симптомов непереносимости.

После нанесения покрытия Ta_2O_5 все пациенты отмечали исчезновение симптомов НСКМ, что подтверждалось результатами клинического обследования в момент наложения протезов, в сроки 1, 6 и 12 месяцев, 3 года после начала использования съемных/несъемных протезов. На контрольном осмотре через 3 года визуально отмечалась утрата покрытия на окклюзионных поверхностях, на остальных участках протезов нарушений изолирующего слоя не отмечено.

Таким образом, на основании клинических, иммунологических, микробиологических, биохимических, экспериментально-морфологических и прочих методов исследования разработаны эффективные методы диагностики НСКМ, предложены и обоснованы дифференциально-диагностические подходы при оценке явлений НСКМ и сходных клинических состояний, изучено влияние компонентов СКМ и электрохимических процессов на ткани организма, определены патогенетически обусловленные реакции организма при НСКМ, разработаны технология изоляции ортопедических конструкций Ta_2O_5 и алгоритм лечения больных с НСКМ.

ВЫВОДЫ

1. НСКМ аллергической природы является следствием дезинтеграции общих и местных иммунных механизмов. Изменения общей иммунореактивности заключаются в истощении функциональных резервов системы комплемента, нейтрофилов и компенсаторной активации гуморального звена иммунного ответа. Отмечена активация местного иммунного ответа, включая местный синтез sIgA, нарушение соотношения синтеза про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- γ), гиперактивацию системы комплемента, действие компонентов которого в генезе клинических симптомов НСКМ определяется его провоспалительными, анафилатоксическими и цитотоксическими свойствами.
2. В формировании НСКМ имеет значение повышенная чувствительность к СКМ, которая опосредована аллергической реакцией немедленного типа в 17,2 % случаев, развивается по цитотоксическому типу или является псевдоаллергической. У больных с НСКМ аллергической природы отмечено повышение частоты выявления и уровня секреторных и цитофильных антител в смешанной слюне, отражением чего являются уровни антител к грибам *C. albicans*. Наличие IgE-антител к *C. albicans* с одновременным отсутствием IgA-антител при повышенном уровне sIgA в смешанной слюне является свидетельством значения микробного фактора в развитии местных аллергических реакций.

3. У больных с НСКМ наблюдаются, в основном, количественные изменения состава резидентной и транзитной микробиоты полости рта, характерные для дисбиотического сдвига и дисбиоза I-II степени. Самый высокий уровень общей микробной обсемененности выявлен у больных с НСКМ аллергической природы, токсико-химическим стоматитом и сочетанием нескольких видов НСКМ, пользующихся съёмными ортопедическими конструкциями.
4. Высокое содержание ВНиСММ в плазме крови и смешанной слюне у больных с НСКМ указывает на эндогенную интоксикацию, возникшую в результате нарушения деятельности многих органов и систем организма, а также обусловленную введением в полость рта СКМ, увеличивающего степень токсической нагрузки.
5. ВЭАТ с оценкой результатов методами компьютерной биомикроскопии и ЛДФ позволяет прогнозировать реакцию организма на СКМ. Опыт клинического применения эпимукозных аллергологических проб со СКМ демонстрирует их более высокую диагностическую значимость по сравнению с ЭАТ. Метод измерения импеданса в полости рта с помощью прибора ПИИ обладает высокой дискриминационной способностью, является высокочувствительным и может служить критерием в дифференциальной диагностике основных форм НСКМ.
6. Интенсивность местного тканевого ответа на имплантацию СКМ зависит от степени биосовместимости акриловых пластмасс и сплавов металлов. Выраженность морфологических изменений на разных сроках наблюдения после имплантации образцов из сплавов металлов нарастает в ряду – золото 900 пробы, СПС, сталь, сталь с покрытием НТ, образцов из акриловых пластмасс – пластмасса «Бесцветная», «Фторакс». Гальванические процессы между парой имплантатов, изготовленных из сплавов различных металлов, сопровождаются их коррозией, накоплением продуктов элиминации в макрофагах, сосудистыми изменениями различной степени выраженности и демиелинизацией периферических нервов, что подтверждается результатами экспериментально-морфологических исследований.
7. Методом магнетронного реактивного распыления тантала в вакууме при остаточном давлении $1 \cdot 10^{-4}$ Па в системе газов аргон и кислород в соотношении 3:1 при температуре не более 90 °С для акриловых и 400-450 °С для металлических подложек получены пленки оксида тантала, стехиометрически соответствующие Ta_2O_5 .
8. Покрытие оксидом тантала (Ta_2O_5) надёжно изолирует ортопедические конструкции, изготовленные из акриловых пластмасс и сплавов металлов, ограничивает элиминацию остаточного мономера и других токсических ингредиентов акрилатов во внешнюю среду, снижает вероятность развития гальваноза в полости рта. Экспериментально-морфологические исследования на животных свидетельствуют о снижении токсического действия на ткани акриловых пластмасс, изолированных оксидом тантала (Ta_2O_5). Изоляция образцов сплавов металлов оксидом тантала (Ta_2O_5) блокирует гальванический и коррозионный процессы, что подтверждается результатами экспериментально-морфологических исследований.

9. Разработанные алгоритмы диагностики и лечения, дифференциально-диагностические критерии позволяют повысить эффективность реабилитации больных с НСКМ за счет оптимизации лечебно-диагностической тактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики НСКМ рекомендуется проведение ВЭАТ с оценкой состояния МЦР методом витальной биомикроскопии или ЛДФ. В случае положительной реакции на СКМ отмечается уменьшение плотности функционирующих капилляров на единицу площади исследуемого участка СОР на 13,99 % относительно исходных значений, увеличение диаметра капилляров по сравнению с начальными показателями: артериолярной части – на 28,37 %, веноулярной – на 27,74 %, собирательных венул – на 11,7 %. При положительных ВЭАТ происходит увеличение ПМ на 24,59 % относительно исходного уровня, уменьшение СКО – на 35,46 % и ИФМ – на 20,83 %.
2. Прибор для измерения импеданса, основанный на оценке внутреннего сопротивления системы, позволяет объективно оценить гальваническую ситуацию в полости рта. При наличии в полости рта ортопедических конструкций, изготовленных из сплавов металлов, следует провести ряд замеров импеданса. Диагностически значимыми являются наименьшие значения внутреннего сопротивления, при которых величина тока максимальна. Уровень импеданса от 18 до 50 Ом значим для диагностики гальваноза, от 18 до 188 Ом – для диагностики сочетания нескольких видов НСКМ, от 134 до 188 Ом – для диагностики токсико-химического стоматита у больных с ортопедическими конструкциями из сплавов металлов и выше 295 Ом – для диагностики НСКМ аллергической природы.
3. Разработанный алгоритм диагностики и дифференциально-диагностические критерии НСКМ позволяют уменьшить количество ошибок при постановке диагноза. Комплекс диагностических мероприятий включает проведение ВЭАТ, оценку электрохимических процессов в полости рта с помощью прибора ПИИ. Интерпретацию полученных результатов следует проводить с учетом анамнеза и данных клинического обследования пациента.
4. Предложенный алгоритм лечения больных с НСКМ базируется на принципах комплексности, последовательности и персонализированной медицины. Для эффективного лечения больных с НСКМ необходимо устранить протезную конструкцию из полости рта и, соответственно, исключить влияния СКМ на ткани, органы полости рта и организм в целом. Следует компенсировать патологические фоновые состояния стоматологического (лечение стоматологических заболеваний, в том числе заболеваний СОР) и нестоматологического генеза (консультация и лечение, по показаниям, у врачей-аллергологов-иммунологов, врачей-гастроэнтерологов и врачей других специальностей). Повторное протезирование следует проводить с соблюдением клинических рекомендаций и учетом индивидуальной чувствительности к СКМ. Покрытие акриловых пластмасс и сплавов металлов пленками оксида

тантала (Ta_2O_5) может быть рекомендовано для изоляции съемных пластиночных и несъемных протезов у больных с НСКМ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы могут быть связаны с изучением особенностей местной и общей иммунореактивности у пациентов с НСКМ для разработки методов иммунодиагностики аллергии и неспецифической гиперчувствительности к СКМ; с выявлением иммунодиагностических маркеров гиперчувствительности при НСКМ; разработкой новых СКМ, созданием и усовершенствованием технологий, позволяющих минимизировать риск возникновения аллергических реакций; исследованием микробных биопленок на поверхности ортопедических конструкций у пациентов с НСКМ; разработкой тактики лечения пациентов с полиморбидными состояниями, СЖПР и НСКМ. Перспективным представляется практическое применение алгоритмов лечения и диагностики для оптимизации тактики лечения больных с НСКМ в учреждениях практического здравоохранения, что позволит снизить риск осложнений при оказании стоматологической помощи больным с НСКМ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Публикации в журналах, включенных в перечень изданий,
рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных
результатов диссертаций**

1. Цимбалистов, А.В. Факторы местной иммунореактивности у больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова, Н.В. Шабашова, Е.В. Фролова, С.М. Игнатьева // Институт стоматологии. – 2005. – № 1 (26). – С. 63-65.
2. Михайлова, Е.С. Экспериментальное исследование действия на ткани различных сплавов металлов или их сочетаний, моделирующих гальваническую ситуацию / Е.С. Михайлова, А.Г. Зайцева, О.Н. Гайкова // Институт стоматологии. – 2005. – № 4 (29). – С. 96-99.
3. Цимбалистов, А.В. Роль грибов рода *Candida* и состояния иммунореактивности в развитии непереносимости стоматологических конструкционных материалов / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. – 2005. – Т. XII, № 2. – С. 47-49.
4. Михайлова, Е.С. Эффективность монотерапии больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов иммуномодулятором «Гепон» / Е.С. Михайлова, А.В. Цимбалистов, Н.В. Шабашова, Е.В. Фролова // Институт стоматологии. – 2006. – № 1 (30). – С. 50-54.

5. Михайлова, Е.С. Роль *Candida albicans* в развитии непереносимости стоматологических конструкционных материалов / Е.С. Михайлова, А.В. Цимбалистов, Н.В. Шабашова, Е.В. Фролова // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 25-30.
6. Михайлова, Е.С. Особенности микробиологического статуса больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов / Е.С. Михайлова // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Серия 11. Медицина. – 2006, Вып. 4. – С. 105-112.
7. Цимбалистов, А.В. Особенности стоматологического и соматического статуса пациентов пожилого и старческого возраста / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова, О.Л. Пихур, Е.Т. Гончаренко // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Серия 11. Медицина. – 2006, Вып. 4. – С. 113-123.
8. Михайлова, Е.С. Роль местного иммунитета в патогенезе непереносимости стоматологических конструкционных материалов / Е.С. Михайлова, Н.В. Шабашова, Е.В. Фролова, А.В. Цимбалистов, А.В. Учеваткина // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 47-50.
9. Михайлова, Е.С. Морфологическая оценка изолирующих свойств пятиоксида тантала / Е.С. Михайлова, А.Г. Зайцева, О.Н. Гайкова // Институт стоматологии. – 2006. – № 1 (30). – С. 116-117.
10. Михайлова, Е.С. Соматический статус и психоэмоциональное состояние больных с синдромом ротового жжения, возникшим после ортопедического лечения / Е.С. Михайлова, И.В. Кулик, Н.В. Катковник // Российский Семейный врач. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 31-34.
11. Михайлова, Е.С. Состояние гигиены полости рта и заболевания пародонта у больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов и протезных конструкций / Е.С. Михайлова // Пародонтология. – 2006. – № 1 (38). – С. 49-54.
12. Цимбалистов, А.В. Факторы риска в развитии непереносимости стоматологических конструкционных материалов и протезных конструкций / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова, М.А. Дубова // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Серия 11. Медицина – 2006, Вып. 1. – С. 117-127.
13. Михайлова, Е.С. Синдром жжения в полости рта у больных с ортопедическими конструкциями / Е.С. Михайлова, И.В. Кулик, Б.В. Трифонов // Клиническая стоматология. – 2007. – № 1 (41). – С. 44-48.
14. Арьев, А.Л. Полиморбидность как отягощающий фактор стоматологических проблем у пациентов пожилого и старческого возраста / А.Л. Арьев, А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова, О.Л. Пихур, Е.Т. Гончаренко // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14, №7. – С. 12-21.
15. Михайлова, Е.С. Современные возможности диагностики непереносимости стоматологических конструкционных материалов / Е.С. Михайлова // Пародонтология. – 2013. – № 1 (66). – С. 64-67.
16. Михайлова, Е.С. Использование покрытий оксида тантала для лечения непереносимости стоматологических конструкционных материалов / Е.С.

- Михайлова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова – 2013. – № 1, том 5. – С. 18-23.
17. Статовская, Е.Е. Возрастные различия первичных стоматологических пациентов с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстных суставов, аллергическим стоматитом и синдромом жжения полости рта / Е.Е. Статовская, Е.С. Михайлова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2017. - № 9. – С. 88-93.
18. Михайлова, Е.С. Клинико-морфологические аспекты непереносимости акриловых пластмасс / Е.С. Михайлова, А.В. Цимбалистов, Л.А. Ермолаева, Ю.Г. Голинский // Институт стоматологии. – 2019. – №2 (83) – С. 64-65.
19. Михайлова, Е.С. Диагностическая значимость антител у больных с непереносимостью акрилатов и сплавов металлов / Е.С. Михайлова, А.В. Цимбалистов, Л.А. Ермолаева, Ю.Г. Голинский // Институт стоматологии. – 2019. – №2 (83) – С. 54-55.
20. Михайлова, Е.С. Алгоритмы диагностики непереносимости стоматологических конструкционных материалов / Е.С. Михайлова // Медицинский альянс – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 93-105.
21. Михайлова, Е.С. Современные методы лечения непереносимости стоматологических конструкционных материалов / Е.С. Михайлова // Медицинский альянс – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 80-89.

Публикации в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus

22. Цимбалистов, А.В. Иммунологические аспекты в патогенезе непереносимости стоматологических конструкционных материалов / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова, Н.В. Шабашова, Е.В. Фролова, Е.В. Зуева // Стоматология. – 2006. – Т. 85, № 4. – С. 37-40.
23. Иорданишвили, А.К. Реакция слизистой оболочки протезного ложа в период адаптации пациентов к съемным зубным протезам / А.К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатова, О.Л. Пихур, Е.С. Михайлова, А.С. Перемышленко, В.С. Солдатов // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 6. – С. 44-47.
24. Mikhailova, E.S. Clinical-diagnostic significance of recognition of specific antibodies in patients with allergies to metal alloys used in prosthetic dentistry / E.S. Mikhailova, V.V. Kostyunichev, L.A. Ermolaeva, N.A. Sokolovich, N.A. Ogrina, N.A. Sheveleva, S.N. Zhovtyy, A.A. Polens // Journal of Biology and Today's World. – 2017. – Т. 6, № 5. – С. 83-89.

Статьи, труды и материалы конференций

25. Цимбалистов, А.В. Проблема диагностики и лечения гальванизма в полости рта / А.В. Цимбалистов, В.Л. Ласка, С.А. Быстров, Д.Е. Тимофеев, Е.С. Михайлова, А.Г. Зайцева, А.А. Лобановская // Панорама ортопедической стоматологии. – 2001. – № 2. – С. 13-16.

26. Цимбалистов, А.В. Эпимукозный тест на непереносимость конструкционных стоматологических материалов / А.В. Цимбалистов, Б.В. Трифонов, Е.С. Михайлова, А.А. Лобановская // Панорама ортопедической стоматологии. – 2005. – № 4. – С. 8-10.
27. Михайлова, Е.С. Использование эпикутаных и эпимукозных аллергологических тестов для диагностики непереносимости стоматологических конструкционных материалов / Е.С. Михайлова // Сборник научных статей: «Инновационные технологии в медицине». – Воронеж, 2005. – С. 155-157.
28. Михайлова, Е.С. Оценка изолирующих свойств оксида тантала, нанесенного на акриловую пластмассу / Е.С. Михайлова, А.А. Лобановская // Сборник научных статей: «Инновационные технологии в медицине». Воронеж, 2005. – С. 157-159.
29. Лобановская, А.А. Оценка содержания веществ низкой и средней молекулярной массы у больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов / А.А. Лобановская, Е.С. Михайлова // Сборник научных статей: «Инновационные технологии в медицине». – Воронеж, 2005. – С. 160-162.
30. Шабашова, Н.В. Сравнительная оценка влияния препаратов «Авелакт» и «Гепон» на клинико-иммунологическое состояние больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов / Н.В. Шабашова, Е.С. Михайлова, Е.В. Фролова // Медлайн. Российский биомедицинский журнал. – 2006. – № 2-3 (186). – С. 53-56.
31. Шабашова, Н.В. Состояние иммунореактивности у пациентов с протезными конструкциями в полости рта (обзор литературы) / Н.В. Шабашова, Е.С. Михайлова, Е.В. Фролова // Медлайн. Российский биомедицинский журнал. – 2006. – № 2-3 (186). – С. 48-52.
32. Михайлова, Е.С. Микробиологический статус полости рта больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов / Е.С. Михайлова // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 5. – С. 16-19.
33. Михайлова, Е.С. Клинические аспекты дифференциальной диагностики явлений непереносимости и сходных клинических состояний / Е.С. Михайлова // Стоматолог. Минск. – 2011. – № 2. – С. 32-38.
34. Цимбалистов, А.В. Качество жизни стоматологических пациентов по результатам медико-социального анкетирования / А.В. Цимбалистов, О.Л. Пихур, Е.С. Михайлова // Стоматолог. Минск. – 2012. – № 1. – С. 50-53.
35. Цимбалистов, А.В. Диагностика непереносимости конструкционных стоматологических материалов в клинике ортопедической стоматологии / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова А.А. Лобановская // Дентал Юг. – 2012. – № 2 (98). – С. 30-32

Учебные пособия

36. Цимбалистов, А.В. Лечебно-диагностические мероприятия при планировании ортопедического лечения. Учебное пособие / Е.Д. Жидких, Г.Б. Шторина, Е.С. Михайлова, А.Г. Зайцева, С.В. Новиков; под общ. ред. А.В.

- Цимбалистова, Н.С. Робакидзе, Б.В. Трифонова. – СПб: Изд-во «Человек», 2011. – С. 119-177.
37. Михайлова, Е.С. Диагностика непереносимости стоматологических конструкционных материалов. Учебное пособие / Е.С. Михайлова, А.А. Лобановская. – СПб.: Издательство «Человек», 2013. – 48 с.
38. Лобановская, А.А. Гальванотоксикозы в полости рта. Учебное пособие / А.А. Лобановская, Е.С. Михайлова, Д.В. Абрамов. – СПб.: Издательство «Человек», 2013. – 28 с.
39. Робакидзе, Н.С. Диагностика в ортопедической стоматологии. Учебное пособие / Н.С. Робакидзе, О.Л. Пихур, А.А. Лобановская, Е.С. Михайлова, В.В. Михайлова. – СПб: Человек, 2014. – 160 с.
40. Кулик, И.В. Парестезия слизистой оболочки рта. Учебное пособие / И.В. Кулик, Е.С. Михайлова, В.А. Гордеева, Н.Е. Абрамова, Л.В. Миргородская. – СПб: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. – 46 с.

Монографии

41. Михайлова Е.С. Принципы лечения непереносимости стоматологических конструкционных материалов: монография / Е.С. Михайлова, А.В. Цимбалистов – Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2020. – 166 с.
42. Михайлова Е.С. Дифференциальная диагностика непереносимости стоматологических конструкционных материалов: монография / Е.С. Михайлова, А.В. Цимбалистов – Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2020. – 176 с.

Патенты

43. Патент № 2146490 Российской Федерации. Устройство для проведения внутриротового провокационного аллергологического теста / А.В. Цимбалистов, И.В. Войтяцкая, Л.Б. Петросян, Е.М. Гаврилов, Т.И. Саттаров, Р.А. Садилов, Е.С. Михайлова, Ю.Г. Голинский // Заявка № 97111383, 08.07.1997; опубликован 20.03.2000 // Бюллетень № 8.
44. Патент № 2212185 Российской Федерации. Способ измерения гальванических процессов в полости рта / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова, А.Г. Зайцева, Ю.А. Быстров, В.Л. Ласка, Д.Е. Тимофеев // Заявка № 2002109434, 04.04.2002; опубликован 20.09.2003 // Бюллетень № 26.
45. Патент № 2557415 Российской Федерации. Способ определения чувствительности организма к стоматологическим материалам / Е.С. Михайлова, А.А. Лобановская, Н.С. Робакидзе, О.Л. Пихур, И.Е. Риф, В.В. Михайлова // Заявка № 2014127461, 04.07.2014; опубликован 20.07.2015 // Бюллетень № 20.

Список сокращений

БЧ – бромное число
ВЭАТ – внутриротовые эпимукозные аллергологические тесты
ВНиСММ – вещества низкой и средней молекулярной массы
ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав
ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа
ИЛ – интерлейкин
ИФМ – индекс флаксмоций
ИФН- γ – интерферон γ
КАС – контактный аллергический стоматит
ККГ – красная кайма губ
КПЛ – красный плоский лишай
КХС – кобальтохромовый сплав
Kv – коэффициент вариации
МКАТ – моноклональные антитела
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
МЦР – микроциркуляторное русло
НТ – нитрид титана
НПК – непереносимость протезных конструкций
НСКМ – непереносимость стоматологических конструкционных материалов
НХС – никель-хромовый сплав
ОМЧ – общее микробное число
ПМ – показатель микроциркуляции
СПС – серебряно-палладиевый сплав
СЖПР – синдром жжения полости рта
СКМ – стоматологические конструкционные материалы
СОР – слизистая оболочка полости рта
СКО – среднеквадратическое отклонение
Ta₂O₅ – оксид тантала
ЭАТ – эпитуканные аллергологические тесты

Михайлова Екатерина Станиславовна
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
НЕПЕРЕНОСИМОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Формат 60×90/16, Усл. печ. л. 2

Цифровая печать. Тираж 100 экз.

Подписано в печать

Заказ № 02-2812-0900

ИП Рыжова С.Ф. ИНН 781001426717
198260, Россия, г. Санкт-Петербург,
Народного Ополчения пр-кт, дом 177, кв. 109

Отпечатано в КЦ «Московские ворота»
Россия, г. Санкт-Петербург,
пр-кт Московский, д.107, лит. Б
тел: 702-70-70

