

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

УДК 616.314-77:691.175]-071-097

Ворожко Анна Александровна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗУБНЫХ
ПРОТЕЗОВ ИЗ АКРИЛОВОЙ ПЛАСТМАССЫ И ПОЛИОКСИМЕТИЛЕНА С
УЧЕТОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА

14.01.14 – стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Клемин Владимир Анатольевич;
доктор медицинских наук, доцент
Майлян Эдуард Апетнакович

Экземпляр диссертации идентичен по
содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в
диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 01.026.06 Коценко Ю.И.

Донецк – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ.....	4
 РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	 14
1.1. Распространенность, медицинская и социально-экономическая значимость адентии.....	14
1.2. Методы ортопедического лечения адентии.....	17
1.3. Материалы для создания частичных съемных протезов.....	18
1.4. Побочные эффекты и осложнения после установки частичных съемных протезов.....	21
1.5. Распространенность и клинические проявления аллергии на компоненты частичных съемных протезов из акриловых полимеров.....	24
1.6. Патогенетические механизмы аллергических реакций на протезные конструкции.....	26
1.7. Предикторы аллергических реакций на протезные конструкции.....	32
 РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	 38
2.1. Характеристика обследованных пациентов.....	38
2.2. Клинико-anamnestическое исследование пациентов.....	45
2.3. Лабораторные методы исследования.....	48
2.4. Статистические методы исследования.....	49
 РАЗДЕЛ 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СТОМАТИТА НА ЧАСТИЧНЫЕ СЪЕМНЫЕ ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ ИЗ АКРИЛОВОЙ ПЛАСТМАССЫ И ПОЛИОКСИМЕТИЛЕНА	 54
 РАЗДЕЛ 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРОТЕЗНОГО СТОМАТИТА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ	

ПОКАЗАТЕЛИ В ДИНАМИКЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ СЪЕМНЫМИ ЗУБНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ИЗ АКРИЛА И ПОЛИОКСИМЕТИЛЕНА.....	71
4.1. Иммунологические факторы риска развития стоматита при использовании протезов из акрила и полиоксиметилена.....	71
4.2. Динамика иммунологических показателей при протезировании конструкциями из акрила и полиоксиметилена.....	80
4.3. Математическая модель для прогноза риска развития стоматита на съемные акриловые протезы.....	90
 РАЗДЕЛ 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗРАБОТАННОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ И АЛГОРИТМА ВЕДЕНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОТЕЗНЫХ СТОМАТИТОВ НА АКРИЛОВЫЕ КОНСТРУКЦИИ	96
 АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	103
 ВЫВОДЫ.....	121
 ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
 СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	125
 СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	127

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы

Изучение показателей стоматологической заболеваемости на глобальном и региональных уровнях свидетельствует о чрезвычайной актуальности заболеваний полости рта во всех странах мира [103]. Многочисленные эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что, несмотря на применение современных методов профилактики и лечения стоматологических заболеваний, распространенность и интенсивность некариозных поражений и кариеса зубов у населения не уменьшаются. А частота последствий вышеуказанных заболеваний полости рта, в том числе таких, как утрата зубов, возрастает.

Частичная вторичная адентия стала одним из самых распространенных стоматологических заболеваний [14, 20, 45, 141]. Причем, встречаемость адентии в различных странах мира постоянно возрастает. В настоящее время нуждается в зубопротезировании более половины взрослого населения во всем мире. В России в возрасте 20-50 лет частичное или полное отсутствие зубов встречается уже у 70% населения [113].

В 72% случаев для изготовления зубных протезов используются акриловые пластмассы, которые отличаются доступностью, дешевизной, эстетичностью, имеют простую технологию изготовления, не требуют дорогостоящего оборудования, легко поддаются ремонту и перебазировке [14, 47, 119]. Вместе с тем необходимо учитывать, что на акриловые базисные полимеры могут развиваться протезные стоматиты, среди которых наибольшей актуальностью характеризуются воспалительные реакции аллергического генеза [172]. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что аллергическая непереносимость протезных материалов с каждым годом увеличивается, и сейчас распространенность протезных стоматитов достигает 40% [57, 58, 59, 60, 76, 80, 140].

Крайне тревожные показатели частоты протезных стоматитов свидетельствуют о высокой медико-социальной значимости непереносимости протезных материалов и о необходимости разработки современных способов их предупреждения. Поэтому актуальным является проведение исследований, направленных на создание инновационных подходов в их прогнозировании, основанных на глубоком понимании этиопатогенеза заболевания.

Степень разработанности темы

Большинство работ, посвященных изучению причин и механизмов развития аллергических стоматитов на акриловые ортопедические конструкции, основывалось на исследовании иммунной реактивности, особенностей воспалительного ответа, микробиоциноза, биохимического баланса у пациентов при уже развившемся протезном стоматите [13, 38, 59, 60, 61, 80, 98, 108]. Выводы, сделанные в этих исследованиях лишь косвенно позволяют определить круг клинико-лабораторных маркеров, которые могут играть роль в качестве предикторов протезного стоматита.

При непосредственном же поиске предикторов развития осложнений после протезирования установлено, что вероятность протезного стоматита увеличивается у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом, с наличием сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта [21, 33, 57, 58, 96, 126, 145, 149, 187, 195]. Способствуют развитию воспалительного процесса слизистой полости рта наличие у пациента до протезирования признаков болезни тканей пародонта [99], нарушений количественного и видового состава микрофлоры [105, 123]. Отдельные работы свидетельствуют о важности для прогнозирования использования таких иммунных факторов как IgE общий, IgG общий, IL-22 [100]. Несомненно, все вышеуказанные факторы (отягощенный аллергологический анамнез, изменение иммунных факторов и т.д.) играют определенную роль в развитии протезных стоматитов. Тем не менее, прогностическая значимость их недостаточно велика.

Рекомендуемые специальные методы аллергодиагностики *in vivo* и *in vitro*, которые позволяют выявлять состояние сенсibilизации, то есть наличие антител или сенсibilизированных лимфоцитов, специфичных к тому или иному протезному антигену [126], также имеют ряд недостатков и ограничений. Во-первых, наличие сенсibilизации еще не означает обязательное развитие аллергической реакции на антигены протеза в последующем. Во-вторых, все эти методы эффективны для прогнозирования только в том случае, если у пациента к моменту протезирования уже были контакты с акрилатами, которые привели к развитию сенсibilизации. В-третьих, специфическая диагностика предполагает определение эффекторов иммунного ответа (антитела или специфические клоны лимфоцитов) сугубо на какой-то определенный антиген. А выполнить аллергодиагностику на все антигены акриловых смол, которых много, в настоящее время достаточно проблематично.

Таким образом, использование отдельных маркеров по отдельности в качестве предикторов возможного развития аллергии на протезные материалы является малоэффективным. По всей видимости, для решения задачи прогноза аллергических осложнений после протезирования необходим комплексный подход, основанный на глубоком понимании патогенеза воспалительной, иммунной реакции организма на акрил. Причем, учитывая многофакторность этиопатогенеза протезного стоматита, научно обоснованным будет одновременный учет у пациента, который планирует протезирование, как определенных клинических признаков (отягощенный аллергоанамнез, наличие хронической патологии органов пищеварения и т.д.), так и лабораторных показателей (уровни IgE, IgG, цитокинов, специфические аллерготесты и т.д.).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа являлась фрагментом научно-исследовательской работы «Разработка и внедрение новых технологий изготовления зубных протезов и имплантатов в стоматологии. Оптимизация методов лечения галитоза, твердых тканей зубов и пародонта, поражений слизистой оболочки полости рта при лучевой терапии,

воспалительных процессов и травм челюстно-лицевой области» (номер государственной регистрации 0111U007728, шифр темы: УН 12.07.01), в которой соискатель являлся соисполнителем.

Цель исследования

Снизить частоту протезных стоматитов при установке частичных съемных протезов путем использования разработанного алгоритма ведения ортопедических больных, исходя из комплекса клинико-анамнестических и иммунологических факторов.

Задачи исследования

1. Изучить частоту протезных стоматитов и охарактеризовать их клинические признаки у пациентов при протезировании съемными зубными протезами из акриловой пластмассы и полиоксиметилена.
2. Оценить клинико-анамнестические факторы риска развития стоматита у пациентов на зубные протезы из акриловой пластмассы и полиоксиметилена.
3. Исследовать иммунологические показатели у пациентов в динамике протезирования и определить иммунологические факторы риска развития протезного стоматита у пациентов при использовании конструкционных материалов из акрила и полиоксиметилена.
4. Разработать математическую модель для прогноза риска развития стоматита на съемные акриловые протезы и алгоритм ведения пациентов при протезировании съемными протезами.
5. Оценить эффективность разработанного алгоритма ортопедического лечения пациентов с использованием зубных протезов из акриловой пластмассы и полиоксиметилена.

Объект исследования

Протезный стоматит.

Предмет исследования

Частота и клиническая характеристика протезных стоматитов, клинико-анамнестические и иммунологические факторы риска протезного стоматита, математическая модель прогноза риска протезного стоматита, алгоритм ведения пациентов при протезировании съёмными протезами.

Научная новизна исследования

Дополнены данные о частоте встречаемости и клинических особенностях протезных стоматитов на зубные конструкции из акрила и полиоксиметилена. Впервые на современном методологическом, научном уровне выполнен комплексный анализ основных этиопатогенетических (клинико-анамнестических, иммунологических) факторов протезного стоматита на материалы съёмных зубных конструкций, что позволило расширить наши представления о патогенезе протезного стоматита. Впервые разработана математическая модель для прогноза риска развития стоматита на съёмные акриловые протезы. Впервые составлен алгоритм ведения пациентов при протезировании съёмными протезами с учетом комплекса клинико-анамнестических и иммунологических факторов, использование которых позволяет существенно снизить частоту осложнений у ортопедических больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты существенно расширяют наши знания о патогенезе протезного стоматита на съёмные протезы как мультифакторного заболевания с важной ролью иммунных факторов. Установлена связь между развитием протезного стоматита и наличием у пациента аллергии в анамнезе, повышенными до протезирования уровнями в сыворотке крови отдельных иммунологических показателей (IgE общий, IL-4 и др.). Созданная, исходя из полученных результатов, математическая модель для расчета риска развития протезного

стоматита проста и удобна в практическом использовании, открывает возможность для индивидуализированного подхода к каждому конкретному пациенту. Предложенный на основании разработанной модели алгоритм с достаточно высокой степенью специфичности и чувствительности позволяет выявлять пациентов группы риска по развитию протезного стоматита на акриловые конструкции и рекомендовать им безопасную тактику ортопедического лечения.

Основные результаты работы внедрены в практику и используются в стоматологических поликлиниках и отделениях лечебно-профилактических учреждений Донецкой Народной Республики – Коммунальное учреждение «Городская клиническая стоматологическая поликлиника №7 г. Донецка», Коммунальное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника №5 г. Донецка», «Городская клиническая стоматологическая поликлиника №3 г. Макеевки», «Центральная городская клиническая больница №1 г.Донецка».

Теоретические и практические материалы исследования включены в учебный процесс при обучении студентов II, III, IV и V курсов на кафедре ортопедической стоматологии ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, используются для подготовки лекций и практических занятий со студентами, клиническими ординаторами, интернами, слушателями курсов тематического усовершенствования и профессиональной переподготовки врачей.

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научных руководителей сформулирована идея работы, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, определены цель и задачи исследования. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы, определена программа работы.

Диссертантом лично проведен отбор пациентов в исследование с учетом критериев включения и исключения, разработан опросник и выполнено анкетирование больных, собраны, проанализированы и обобщены их клинико-анамнестические данные. Соискателем лично выполнено протезирование пациентов и осуществлено наблюдение за ними в динамике лечения, проанализированы клинические характеристики протезных стоматитов на зубные конструкции из акрила и полиоксиметилена.

Соискателем самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи диссертанта. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении исследования были использованы клинические методы – для описания клинической картины осложнений после протезирования и выявления клинико-анамнестических факторов риска протезного стоматита; лабораторно-диагностические – для изучения иммунных нарушений и установления иммунологических факторов риска протезного стоматита; статистические – для обработки полученных результатов.

Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе было обследовано 104 пациента с частичной вторичной адентией, которые были распределены в 2 группы. Больным 1-ой группы (n=54) были установлены частичные съемные протезы из акриловых пластмасс, 2-ой (n=50) – зубные конструкции из полиоксиметилена. Результаты, полученные на первом этапе, позволили определить критерии для оценки риска развития протезного стоматита и алгоритм ведения ортопедического больного. На втором этапе исследования

(n=80) была выполнена оценка клинической эффективности предложенного алгоритма.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления стоматита через 1 месяц после протезирования значительно чаще регистрируются у пациентов при установке частичных съемных протезов из акрила, чем при использовании в качестве протезного материала полиоксиметилена, причем в большинстве случаев первые признаки вышеуказанного осложнения на акриловые протезы развиваются с 7-15 дня после установки протеза.

2. Фактором риска протезного стоматита на акриловые конструкции у ортопедических пациентов является положительный аллергологический анамнез.

3. Исходно повышенные концентрации в сыворотке крови IL-4 и общего IgE являются иммунологическими предикторами развития стоматита после установки пациентам акриловых протезов.

4. Понимание роли клинико-анамнестических и иммунологических факторов в этиопатогенезе стоматита на акриловые протезы дает возможность создания математической модели для выявления пациентов группы риска с высокой вероятностью развития осложнения после протезирования, а также для разработки алгоритма ведения ортопедических больных.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинико-лабораторного материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 23 марта 2020 г. на заседании кафедры ортопедической стоматологии и 13 ноября 2020 г. на апробационном семинаре при Диссертационном Совете Д 01.026.06 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава Донецкой Народной Республики

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Науково-практичній конференції «Нове у медицині сучасного світу» (Львів, 2013); Міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (Київ, 2014); Научно-практической конференции «50 лет кафедре ортопедической стоматологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького» (Донецк, 2015); I Научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов и молодых ученых «Дни науки КФУ им. В.И. Вернадского» (Симферополь, 2015); Евразийском союзе ученых (Москва, 2015); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины» (Омск, 2015); I Международной научной конференции «Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности» (Донецк, 2016); 78-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2016); XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференция студентов и молодых ученых (Москва, 2016); Международной научно-практической конференции «Современная стоматология: от традиций к инновациям» (Тверь, 2018); Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицинская наука и образование: молодость и стремление – 2019» (Нур-Султан, 2019); III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2019)

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 23 научных работах, из них 5 статей опубликованы в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями Российской Федерации, ДНР, Украины.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 150 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами на 20 страницах и 6 рисунками на 3 страницах. Список использованной литературы содержит 195 научных публикаций, из них 143 – изложены кириллицей, 52 – латиницей и занимает 24 страницы.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность, медицинская и социально-экономическая значимость адентии

Изучение распространенности стоматологических заболеваний на глобальном и региональных уровнях свидетельствует о чрезвычайной актуальности заболеваний полости рта во всех странах мира [103]. Несмотря на существенные достижения современной стоматологии, кариес зубов в развитых странах диагностируют у 60-90% детей школьного возраста и подавляющего большинства взрослого населения.

Уже в молодом возрасте в 5-20% случаев встречается пародонтит тяжелой степени. Исследования, выполненные в России, показали, что признаки поражения тканей пародонта регистрируются у 41% подростков. Не менее настораживающими являются показатели травматического поражения зубов среди населения различных стран мира, которые находятся в пределах 5-40%. Становится глобальной проблемой эрозия зубов, которая выявляется у 6-50% детей 2-5 лет и у 10% молодого и взрослого населения.

Следует учитывать, что стоматологическое здоровье населения имеет устойчивую тенденцию к ухудшению. И обусловлено это все возрастающим влиянием на человека таких неблагоприятных факторов, как ухудшение экологической ситуации, неправильные образ жизни и рацион питания, гиподинамия, употребление табака и алкоголя, ухудшение качества питьевой воды и т.д. [35, 103, 158].

Поэтому многочисленные эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что, несмотря на применение современных методов профилактики и лечения стоматологических заболеваний, распространенность и интенсивность некариозных поражений и кариеса зубов у населения не

уменьшаются. А частота последствий вышеуказанных заболеваний полости рта, в том числе таких, как утрата зубов, постоянно возрастает. Причем, увеличиваются также и показатели ранней потери зубов у детей.

Частичная потеря зубов – это большая медико-социальная проблема. Отсутствие зубов, дефекты зубных рядов существенно снижают качество жизни человека, влияют на его здоровье [37]. Адентия нарушает жевательную функцию, способствует развитию хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, нервной и эндокринной системы [68, 129]. Заболевание приводит к речевым нарушениям, эстетическим недостаткам (негативно изменяется внешний вид лица и улыбки), ограничивает профессиональный выбор и реализацию человеческого потенциала [29, 47].

Частичная вторичная адентия является одним из самых распространенных стоматологических заболеваний [141]. Так, исследованиями, проведенными в Башкирском государственном медицинском университете [14], было установлено, что среди пациентов в возрасте от 30 до 86 лет, обратившихся в городские поликлиники г. Уфы в период с 2011 по 2014 гг., наибольшее число составили пациенты с дефектами твердых тканей зубов и полным разрушением коронковой части зуба (32%). Далее по частоте обращаемости составили пациенты с дефектами зубных рядов III (26%) и IV (23%) классов по Кеннеди. Доля пациентов с дефектами зубных рядов I класса по Кеннеди составила 12%, а II класса – 6%.

Оценка показателей потери зубов среди городского населения в зависимости от возраста и пола [20] показала, что у мужчин и женщин в молодом возрасте среднее число потерянных зубов составляет $1,9 \pm 0,5$ и $1,1 \pm 0,5$ соответственно, в средней возрастной группе – $9,3 \pm 1,1$ и $7,3 \pm 1,1$ соответственно, среди пожилых людей – $14,1 \pm 1,4$ и $9,4 \pm 1,3$ соответственно, у лиц старческого возраста – $22,7 \pm 2,5$ и $20,2 \pm 2,1$ соответственно. Необходимо отметить, что у долгожителей полная потеря зубов диагностирована в 27,8 случаях у мужчин и в 31,8 случаях у женщин.

Изучение распространенности стоматологических заболеваний, требующих ортопедического лечения, среди сельского населения Омской области [45] показало отсутствие различий в гендерных показателях частичного отсутствия зубов и подтвердило увеличение частоты частичной адентии в зависимости от возраста. Так, распространенность частичного отсутствия зубов среди изученного контингента лиц в возрастной группе 18-29 лет составила $24,7 \pm 2,9\%$. К 30-39 годам вышеуказанный показатель значимо ($P < 0,001$) возрастает до $63,3 \pm 3,1\%$, а к 50-59 годам доходит до $91,0 \pm 1,7\%$.

Исследование дефектов зубных рядов у молодых граждан Украины показало, что в г. Одесса частичная адентия в возрастных группах 15-19 лет, 20–24 года и 25-29 лет встречается соответственно в 9,2%, 15,0% и 44,9% случаев. Аналогичные показатели составляют соответственно 15,6%, 35,5% и 48,2% в г.Днепропетровск, 10,4%, 35,0% и 50,0% в г.Белая Церковь; 21,6%, 36,6% и 58,9% в г.Тернополь [75].

Результаты обследования жителей г.Санкт-Петербург и г.Белгород (809 мужчин и 1082 женщин) в возрасте от 16 до 88 лет свидетельствуют о высокой распространенности частичной адентии во всех возрастных группах – от 14,3% в юношеском возрасте до 53,1% у взрослых [87]. При этом максимальные показатели частоты выявления частичной адентии были установлены среди мужчин (43,5%) и женщин (53,1%) зрелого возраста.

Таким образом, широкая и повсеместная распространенность адентии, неблагоприятное ее влияние на общее здоровье человека, его внешний вид, социальные и профессиональные возможности свидетельствуют о чрезвычайной медико-социальной актуальности адентии [88, 121]. Это свидетельствует о высокой и все возрастающей потребности в основных эффективных видах стоматологической помощи как для взрослого населения, так и лицам молодого возраста. При этом огромное значение приобретают замещающие ортопедические стоматологические мероприятия, использование которых направлено не только на устранение дефектов зубных рядов, но и на профилактику рецидивов основных

стоматологических заболеваний, поддержание общего здоровья организма человека [112].

1.2. Методы ортопедического лечения адентии

В настоящее время нуждается в зубопротезировании более половины взрослого населения. Более того, потребность в ортопедическом лечении последние годы постепенно возрастает. Так, в России в возрасте 20-50 лет частичное или полное отсутствие зубов встречается уже у 70% населения и имеет склонность к омоложению [113].

Методы ортопедического лечения частичной потери зубов составляют 3 большие группы: лечение с помощью несъемных конструкций, возмещение дефектов зубного ряда конструкциями с опорой на дентальные имплантаты и протезирование съемными конструкциями. Следовательно, наличие у пациента частичной адентии предполагает различные варианты ее восстановления съемными, несъемными и комбинированными конструкциями.

Результаты практической ортопедической стоматологии свидетельствуют о том, что несъемные протезы используются в 40,6% случаев. Установка съемных конструкций выполняется в 37,6% случаев, а еще у 21,8% нуждающихся лиц применяются съемные протезы в комбинации с несъемными [14]. В итоге, 59,4% пациентам, имеющим адентию, производится протезирование только съемными конструкциями или съемными протезами в комбинации с несъемными.

Исследования, проведенные в Ставропольском медицинском университете, показали, что потребность в съемном протезировании составляет 2,7-13,8% в возрасте 45-49 лет, 24,6-31,8% в возрасте 60-74 года и 36,1-61,1% в возрасте 75-89 лет [12].

Несъемные ортопедические конструкции фиксируются на постоянной основе, могут служить продолжительное время и при этом восстанавливают эффективность жевания, устраняют эстетические, фонетические и

морфологические нарушения в зубочелюстной системе [23, 32, 54, 64, 69, 74, 95, 97].

Однако несъемные протезы имеют свои недостатки. Их установка приводит к развитию функциональной перегрузки пародонта опорных зубов, вызывает раздражающее действие на краевой пародонт, предполагает необходимость препарирования зубов под опорные элементы и трудности при гигиеническом уходе [3, 188]. Помимо всего прочего, установка данных конструкций является достаточно длительной и дорогостоящей [169].

Толерантность, гигиеничность, биосовместимость, достойная эстетичность в большей мере свойственна материалам съемных протезов. К тому же съемные протезы имеют значительно более низкую стоимость, чем несъемные, а при их установке не требуется препарирование опорных зубов. Именно поэтому одним из преобладающих видов ортопедического лечения пациентов с частичной адентией являются съёмные зубные протезы [11, 65, 71, 142]. Более того, количество пациентов, которые обращаются за ортопедической помощью и нуждаются в протезировании съемными зубными конструкциям, значительно увеличилось и достигло 65%. Также постепенно увеличивается доля съемных зубных протезов по отношению к общему объему изготовленных различных ортопедических конструкций [113].

1.3. Материалы для создания частичных съемных протезов

В настоящее время разработано и используется в стоматологической ортопедии много новых современных методик протезирования при частичном отсутствии зубов, созданы новые базисные и вспомогательные материалы [92, 147].

Все материалы, используемые в стоматологии, проходят токсикологические исследования, и оценка их безопасности основывается на определенных международных стандартах, предполагает использование методов *in vivo* и *in*

vitro, предложенных Международной стоматологической федерацией – FDI World Dental Federation [170] и Международной организацией по стандартизации – International Organization for Standardization [166].

Ко всем материалам предъявляют серьезные требования. Помимо твердости и эстетичности, материалы должны обладать химической устойчивостью к воздействию среды полости рта, создающейся, в том числе, воздействием слюны и пищевых веществ [66, 161]. Зубные протезы не должны оказывать вредного действия на слизистую полости рта и организм в целом, должны быть максимально биологически инертными [71, 97]. Кроме того, ортопедические материалы должны иметь прочную адгезию с составными компонентами протеза (кламмеры, искусственные зубы), а также не иметь пористость и обладать низкой микробной адгезией, хорошо полироваться и не давать усадку [49, 89, 160].

Благодаря появлению инновационных технологий, разработке новых базисных материалов на основе эластических термопластических полимеров и современного оборудования, спектр возможностей ортопедического лечения постоянно увеличивается [139, 151, 177]. Следует отметить, что использование новых видов материалов значительно расширяет практические возможности стоматолога, однако не решает проблему идеального базиса в полной мере [94].

В настоящее время существует 3 основных вида базисных материалов – металлы, термопласты и акрилаты, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки [44]. Учитывая часто развивающуюся у пациентов непереносимость металлического базиса бюгельного протеза, а также с эстетической точки зрения рекомендуется отливать каркас из термопласта, который намного легче и делает протез более комфортным [5].

В современной стоматологической практике все чаще при протезировании используются термопласты [77, 109, 155]. Они представлены полиоксиметиленом (полиформальдегид), нейлоном (полигексаметиленлипаид), полипропиленом, этиленвинилацетатом и другими материалами. Протезы из термопластичных материалов характеризуются высоким уровнем эстетичности, а также легкостью,

прочностью, гибкостью и эластичностью, что, несомненно, создает более комфортные условия пользования протезом и сокращает сроки адаптации [128].

Самым устойчивым из всех термопластов является ацетал, который имеет также другие названия – полиформальдегид, полиацеталь, полиоксиметилен. Протезы из полиоксиметилена, созданные по новым технологиям, имеют ряд преимуществ: не обладают токсическим и аллергическим действием [4, 17]; эластичны, имеют точное прилегание, хорошую фиксацию и эстетичны [6]; не содержат микропор и практически не вызывают нарушения равновесия состояния микрофлоры в полости рта [53, 136]; имеют высокую механическую прочность, низкий вес и большую гибкость [5, 6, 106, 130, 147, 192].

Вместе с тем их отличает высокая стоимость, низкая упругость, а слишком маленькая толщина в некоторых случаях может приводить к уменьшению стабилизационных свойств протеза. Перебазировка же конструкции слишком сложна, ее проведение может даже приравняться к новой, как по технологии, так и по стоимости [124]. Поэтому в клинической практике полиоксиметилен выбирают для изготовления частичных съемных протезов всего лишь в 25% случаев [14].

Анализ литературных данных показал, что по различным объективным медицинским или экономичным причинам основным методом лечения частичной потери зубов, особенно большой протяженности, по-прежнему остаются традиционные акриловые протезы с металлическими удерживающими кламмерами. Главными их преимуществами являются доступность, дешевизна, технологичность и простота изготовления [12, 134, 165, 171]. Акриловая пластмасса на основе полиметилметакрилата является одним из широко используемых базисных материалов также благодаря своим хорошим эстетическим свойствам [7, 148].

Анализ работы стоматологической ортопедической службы показывает, что для изготовления съемных конструкций протезов в большинстве случаев (58-75%) используются именно акриловые пластмассы и значительно реже – металлы и

термопластические массы [14, 47, 70, 89, 90, 110, 119].

Таким образом, частичное съемное протезирование остается весьма востребованным методом лечения адентии, а в качестве материала для создания протезов в подавляющем большинстве случаев используют акриловые пластмассы. Акриловые полимеры часто являются единственным материалом для изготовления частичных съемных протезов, так как они достаточно эстетичны, недорогие, имеют простую технологию изготовления, не требуют дорогостоящего оборудования, легко поддаются ремонту и перебазировке [119].

1.4. Побочные эффекты и осложнения после установки частичных съемных протезов

Любое ортопедическое устройство, несмотря на инертные конструкционные материалы, является чужеродным для организма человека [1, 24, 43, 107]. Патологические явления в ответ на протезирование по данным разных авторов развиваются у 0,7-43,0% пациентов [15, 27, 50, 79, 134, 156, 183].

К протезным стоматитам относится патология слизистой оболочки полости рта воспалительного характера, обусловленная наличием в полости рта зубного протеза [113]. Протезные стоматиты по этиологии делятся на травматические, токсические, аллергические и обусловленные физическими факторами; по форме патологического процесса – на катаральные (серозные), эрозивные, язвенные, язвенно-некротические, гиперпластические; по характеру течения патологического процесса – на острые, подострые, хронические (ремиссия, обострение); по локализации патологических изменений – на очаговые (ограниченные, локализованные), диффузные (разлитые, генерализованные); по степени тяжести течения – на легкие, средней и тяжелой степени тяжести.

Механическое воздействие съёмной ортопедической конструкции состоит в повышенном давлении базиса на ткани протезного ложа. Жевательное давление, даже при правильном конструировании протеза, приводит к изменению тканей

протезного ложа, в основе которых лежит нарушение кровообращения [28]. В сосудах микроциркуляторного русла слизистой оболочки пациентов в период адаптации к частичным съёмным протезам имеется венозный застой, который с течением времени может становиться все более выраженным [30, 34, 157].

Стоматологические материалы могут выделять в полость рта компоненты как в неизменённом виде, так и в виде их производных, которые способны оказывать прямое токсичное действие на клетки слизистой оболочки полости рта или десны. [39, 94, 145,]. Ортопедические конструкции и материал, использованный для изготовления протеза, могут влиять на количественный и качественный состав микрофлоры полости рта и приводить к нарушению микробиоциноза [17, 22, 31, 85, 105, 111, 115, 168, 190].

Материалы протеза могут вызывать сенсibilизацию организма и развитие аллергии [39]. Аллергическая составляющая может быть единственным компонентом в патогенезе протезного стоматита.

Вместе с тем необходимо учитывать, что аллергия также может быть и следствием других видов побочных эффектов [62, 153]. Так, механическая травма съёмным протезом во время функции жевания приводит к развитию воспаления протезного ложа. При воспалении повышается проницаемость сосудистой стенки, нарушаются окислительно-восстановительные процессы, развивается ацидоз. Все это способствует проникновению веществ, находящихся в полости рта, в слизистые, лимфу и в кровяное русло, что, как следствие, обуславливает сенсibilизацию организма.

Изменение после протезирования рН слюны в сторону повышенной кислотности приводит к развитию коррозионных процессов в протезных конструкциях, выходу антигенов в слюну и слизистые оболочки [133]. Процессы истирания стоматологических материалов сопровождаются увеличением содержания их компонентов в слюне, вследствие чего возрастает риск сенсibilизации [42, 147]. Нарушение теплообменных процессов под съёмными акриловыми протезами способствует разрыхлению, мацерации слизистой

оболочки протезного ложа, увеличению проницаемости сосудов, что, в свою очередь, создает условия для проникновения мономера, пластификаторов, красителей и других составляющих протеза в кровяное русло и, в конечном итоге, приводит к аллергизации организма.

Прямое токсичное действие материала протеза на клетки слизистой оболочки полости рта или десны нередко сочетается с воздействием его молекул на клетки системы иммунитета, что также способствует развитию аллергии.

Дисбаланс микрофлоры также может быть причиной сенсibilизации и изменения иммунологической реактивности организма. Нарушение микробиоциноза приводит к ослаблению функции слизистой оболочки полости рта, развитию воспалительной реакции, протезному стоматиту аллергического генеза [41, 52, 154].

Исходя из вышеизложенного, следует, что развитие побочных эффектов и осложнений при установке зубных протезов является значительной клинической проблемой, которая существенно снижает как качество жизни пациентов, так и экономическую эффективность данного вида лечения. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что распространенность протезных стоматитов достигает 40% [60, 76, 80, 140].

При этом аллергические механизмы воспаления слизистых рта при протезировании могут быть как самостоятельными компонентами в патогенезе протезного стоматита, так и сопровождать другие виды побочных эффектов ортопедического лечения или быть их следствием. Поэтому в настоящее время именно аллергические реакции на различные протезные материалы приобретают особую актуальность.

Необходимо отметить, что по частоте развития побочных эффектов, в том числе воспалительных реакций аллергического генеза, среди протезных материалов одними из наиболее неблагоприятных являются акрилаты [172]. Однако, несмотря на это и благодаря своим преимуществам (доступность, дешевизна, эстетичность, технологичность, простота изготовления) акриловые

пластмассы продолжают занимать лидирующие позиции в ортопедической стоматологии при изготовлении съемных конструкций [14, 47].

1.5. Распространенность и клинические проявления аллергии на компоненты частичных съемных протезов из акриловых полимеров

В последние годы отмечается повсеместный рост аллергической заболеваемости. Несомненно, увеличивается и частота развития профессиональной аллергии, этиологическими факторами которой являются различные химические вещества. К настоящему времени установлены сотни химических агентов, способных индуцировать аллергическую патологию [146]. Аллергизации организма человека на химические вещества способствует ухудшение экологической ситуации, ускоренный темп жизни и повышенная техногенность, постоянное использование химических добавок [35].

Среди огромного количества химических агентов, вызывающих у человека аллергию, акриловые смолы являются одними из наиболее актуальных [146]. Этому способствуют множественные контакты человека с акрилатами, которые широко используются в различных сферах жизнедеятельности. Полимерные материалы неотделимы от нашей повседневной жизни, часто встречаясь в быту, в косметологии. Используются они и при изготовлении товаров текстильной промышленности, являясь искусственными заменителями шерсти, входят в состав водонепроницаемой одежды, чулочно-носочных изделий, купальных костюмов и т.д. [93].

Применение смол на акриловой основе стало очень частым и в стоматологии, в том числе при изготовлении протезов, а аллергические проявления при контактах с ними стали распространенными как у зубных техников, так и у ортопедических пациентов различных возрастных групп [172]. Так, результаты наблюдения за стоматологическими пациентами ($n=3339$), использующих съемную ортодонтическую аппаратуру из акриловых пластмасс,

показали наличие клинических признаков аллергического процесса у 30,3% протезированных лиц. А в целом явления непереносимости могут быть причиной удаления и отказа от акриловых съемных конструкций в 40 % случаев [83].

А.М. Сафаровым [117] была проведена сравнительная оценка состояния слизистой оболочки полости рта и протезного ложа у пациентов при ношении акриловых протезов (1 группа, n=380) и протезов на базе термопластов (2 группа, n=240). В результате, в 1 группе выявлены очаговые патологические изменения в $45,1 \pm 4,1\%$ случаев и разлитого характера – в $49,6 \pm 4,4\%$ случаев, во 2 группе выявлены лишь очаговые изменения – $11,7 \pm 2,1\%$ случаев.

В настоящее время не вызывает сомнений, что акриловая пластмасса способна вызывать аллергические и токсические стоматиты [10, 26, 81, 125, 162, 186], а основным этиологическим фактором развития токсико-аллергической реакции на акрил является остаточный мономер – эфир метакриловой кислоты, содержащийся в пластмассе в количестве от 0,2% до 8,0% в зависимости от режима полимеризации [9, 40, 71, 91, 120, 152, 159, 185]. Кроме того, акриловые пластмассы содержат ряд ингредиентов (красители, пластификаторы, ингибиторы, замутнители и др.), которые также могут вызывать аллергическую реакцию [40, 57, 80, 144, 182].

Следует учитывать, что химические вещества, в том числе и акрилаты, способны индуцировать как иммунный ответ, который опосредован иммуноглобулином Е, так и аллергические реакции других типов [127, 175, 178, 184, 191]. Важно отметить, что одно и то же химическое вещество может вызывать различные типы иммунных реакций у разных людей [146]. Кроме того, аллергическая реакция у одного и того же человека может развиваться одновременно по различным типам иммунного ответа, как с участием антител, в первую очередь IgE, так и путем клеточно-опосредованных механизмов [146].

Аллергические реакции на компоненты стоматологических базисных материалов вызывают широкий спектр возможных симптомов. У пациентов могут развиваться локальные гингивиты, синдром «горящего» рта, лейкоплакия,

глоссодиния, язвенные и афтозные стоматиты, хейлиты, глосситы, маргинальные периодонтиты и т. д. Аллергические реакции могут регистрироваться и со стороны других органов и систем организма и проявляться в виде экземы, дерматита, конъюнктивита, астмы [63, 126].

Пациенты предъявляют жалобы общего (слабость, головные боли, нарушения сна, диспепсия, тошнота, кожный зуд) и местного характера (сухость слизистой оболочки полости рта, изменение вкусовой чувствительности, повышенное слюноотделение, ощущение жара, жжения в области слизистой по границам протеза, в области щек и языка) [138]. Наиболее распространенными признаками протезного стоматита являются [13] изменение цвета слизистой оболочки (53,3%), стомалгия (38,3%) и сухость полости рта (33,3%).

Клинически аллергический стоматит проявляется в виде ярко-красных гранулированных блестящих воспалительных очагов с четкими контурами, соответствующими контуру базиса протеза. Воспаление под базисом съёмного протеза сопровождается отёком и резко выраженной гиперемией. Локализованный в области протезов гингивит не связан с действием бактерий зубного налета и протекает при нормальном уровне гигиены полости рта. Иногда распространяется за пределы протезного ложа на участки слизистой оболочки губ, щек, спинки языка, которые контактируют с наружной поверхностью протезов.

Механическое раздражение протезом усугубляет картину аллергического воспаления [73, 126, 176]. Возможны аномалии строения языка - географический язык, складчатый язык, а также наблюдаются структурные изменения трофического характера: язык гиперемированный, сухой; сосочки сглаженные, атрофированные. Снятие протезов приводит к улучшению состояния, при введении протезов в полость рта – снова возникают клинические проявления.

1.6. Патогенетические механизмы аллергических реакций на протезные конструкции

Учитывая высокую актуальность побочных эффектов и осложнений аллергического генеза в ортопедической стоматологии, и с целью разработки новых подходов в диагностике, профилактике и лечении протезных стоматитов, направленных, в конечном итоге, на повышение качества оказания стоматологической помощи населению, в последние годы особое внимание уделяется изучению различных аспектов патогенеза непереносимости стоматологических материалов.

В первую очередь, внимание, конечно же, уделяется исследованию факторов иммунной системы, нарушения которой могут быть причиной формирования аллергической патологии, способствовать развитию сенсibilизации к антигенам протезных материалов. При этом выполняется оценка различных факторов как локально, в ротовой полости, так и на системном уровне. Наряду с исследованием иммунологических аспектов патогенеза протезного стоматита, изучаются также сопровождающие их изменения показателей биохимического статуса, антиоксидантной системы, а также особенности гомеостаза, биоценоза, воспалительного процесса и т.д.

Механизмы формирования аллергической реакции на компоненты протеза подчиняются общим закономерностям иммунного реагирования и патогенеза аллергических заболеваний, согласуются с общими представлениями о развитии гиперчувствительности [118]. Исходя из современной концепции, важное значение в инициации аллергического ответа иммунной системы имеет способность аллергена проникать через тканевые барьеры.

Одним из факторов, способствующих чрезмерному поступлению аллергена в ткани и повышению вероятности сенсibilизации, является повреждение барьерных тканей, в том числе слизистых оболочек ротовой полости вследствие механического и токсического действия протезного материала, нарушения

микробиоциноза, рН слизистых и т.д. При этом развивается специфический иммунный ответ и воспаление, призванные ограждать макроорганизм от агрессии [18, 48, 101].

При повреждении эпителиальных клеток слизистых у пациентов, использующих зубные протезы, картина реактивности иммунологической системы меняется и при этом выделяются особые молекулы: damage-associated molecular patterns (DAMPs). Молекулы DAMPs связываются с паттерн-распознающими рецепторами иммунокомпетентных клеток. Это способствует созреванию дендритных клеток, выработке клетками иммунной системы провоспалительных цитокинов и формированию протективного иммунного ответа [55, 102].

Следует учитывать, что при механическом повреждении клеток, их апоптозе и некрозе из клеточных ядер высвобождается IL-33. Вышеуказанный цитокин играет важную роль в дифференцировке Th0 в Th2 и в реализации Th2-иммунного ответа. В конечном итоге, при наличии наследственной предрасположенности к аллергии неспецифическое повреждение барьерных тканей способствует развитию именно аллергического воспаления [118].

Необходимо отметить, что дифференцировка Th0 в Th2 зависит от спектра воздействующих на лимфоцит цитокинов, к которым относится IL-4. Вследствие взаимодействия через лиганд-рецепторные механизмы дендритных клеток с Т-лимфоцитами индуцируется образование последними собственного IL-4. Помощь в создании необходимого цитокинового окружения возможна и со стороны тучных клеток и базофилов. Данные клетки также способны продуцировать IL-4 после воздействия на них ряда факторов, в том числе и IL-33 [118].

У лиц с предрасположенностью к аллергическим заболеваниям наследственно обусловленные особенности внутриклеточной регуляции Т-хелперов способствуют преимущественной дифференцировке Th0 в Th2 лимфоциты и могут приводить к формированию клонов Th2 лимфоцитов, отличных от таковых у здоровых людей. Данные клоны Т-хелперов второго типа

не только могут быть способны продуцировать повышенные дозы IL-4 и IL-13, но и в некоторых случаях синтезировать их более длительно [118].

Необходимо отметить, что IL-4 и IL-13 являются ключевыми цитокинами, участвующими в дифференцировке В-лимфоцитов и стимуляции продукции специфических к аллергенам антител класса IgE.

Изучение особенностей иммунологической реактивности у больных с протезным стоматитом свидетельствует о повышении показателей скорости слюноотделения и pH ротовой жидкости на фоне снижения концентраций в слюне лизоцима и антиоксидантных ферментов [38]. К числу ранних биохимических показателей аллергического и токсико-аллергического воздействия акрилатов относят повышение активности ряда ферментов – церуллоплазмينا, ацетилхолинэстеразы, увеличение содержания общего и восстановленного глутатиона, повышение активности ЩФ, ЛДГ и трансаминаз [80].

Повышение активности ферментов свидетельствует о компенсаторном усилении окислительно-восстановительных процессов в ответ на повреждение, а недостаточность общего и местного иммунитета является предрасполагающим фактором для появления воспалительного процесса после протезирования [108].

По всей видимости, нарушение pH, продукции лизоцима, реакция и дисбаланс ферментативных систем отражают повреждение слизистых полости рта, снижение местной иммунной защиты. Гиперсаливация, предполагается, является защитным фактором, направленным на усиленное отмывание молекул, выделяемых протезом, и снижение интенсивности их воздействий на ткани полости рта [80].

Свидетельством нарушений местной резистентности является также уменьшение содержания в ротовой жидкости таких факторов иммунной защиты как эпителиального β 1-дефензина и секреторного иммуноглобулина A – sIgA [59]. Существенное снижение у пациентов с протезным стоматитом концентраций sIgA установлено и в других работах [13, 98]. Это еще раз подтверждает мнение о снижении местной иммунной защиты тканей при применении съемных

ортопедических конструкций, выполненных из акрила, термопластов.

Наличие клинически и лабораторно подтвержденных признаков повреждения слизистых полости рта, нарушений ферментативных систем, местных иммунных факторов у ортопедических больных сочетается с развитием как неспецифической гиперчувствительности иммунокомпетентных клеток, так и формированием аллергии к компонентам стоматологических материалов. Это нашло подтверждение при обследовании пациентов с протезными стоматитами при помощи реакции алергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ), теста активации базофилов, а также выявлением у таких лиц специфических к компонентам протеза IgE-антител [59, 61].

И.Ю. Карпук [60] выполнил обследование пациентов с признаками стоматита после установки акриловых конструкций на маркеры кандидозной инфекции и наличие специфических к акрилу IgE-антител. IgE-антитела к акрилу были обнаружены у 40% пациентов в группе лиц, имеющих признаки стоматита и кандидозной инфекции, и у 70% аналогичных больных, но без кандидоза.

Исходя из полученных результатов и данных клинического обследования пациентов, автор предположил, что влияние протезов на ткани слизистой рта является комплексным и интенсивность реакции возрастает при совместном одновременном действии нескольких факторов (токсический, аллергический, инфекционный). Причем, в большинстве случаев, как показали исследования, в патогенезе протезного стоматита участвуют аллергические механизмы. Это подтверждается данными, свидетельствующими о выработке специфических к акрилу IgE-антител у 55% больных протезным стоматитом [60].

Таким образом, результаты выполненных к настоящему времени исследований свидетельствуют о существенном влиянии протезных конструкций, выполненных из различных материалов, в том числе акрила, на целостность и защитные свойства слизистых полости рта. Воздействие протезных материалов характеризуется нарушениями механизмов врожденного и адаптивного иммунитета (лизозим, дефензины, sIgA и др.), микробиоценоза, биохимического

баланса и т.д., что, в конечном итоге, способствует развитию аллергической реакции.

Несомненно, результаты этих исследований важны для выяснения изменений, которые происходят в ответ на установку акриловых протезов. Полученные выводы позволяют расширить наши знания о механизмах формирования воспалительного, аллергического процесса и открывают новые возможности для совершенствования диагностики и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Следует отметить, что все эти работы выполнялись путем обследования пациентов на фоне уже развившегося протезного стоматита. Но при этом в меньшей степени уделялось внимание исследованию предсуществующих протезированию показателей, которые могут быть использованы как предикторы развития осложнения уже после установки протеза. Однозначно, основываясь на результатах данных исследований, вскрывающих патогенетические механизмы аллергии на компоненты акриловых протезов, можно определить круг клинико-лабораторных маркеров для дальнейшей их оценки в качестве предикторов протезного стоматита.

Однако требуются прямые исследования и поиск тех или иных факторов, изменения которых до протезирования могут быть предвестниками аллергического ответа на протезы уже после их установки. Ведь важной задачей ортопедической стоматологии на современном этапе является поиск предикторов развития осложнения после протезирования.

Современные реалии диктуют необходимость поиска таких предикторов, которые будут отражать высокую готовность пациента ответить воспалительной/аллергической реакцией на компоненты акриловых материалов. Использование таких предикторов позволит практическому врачу с высокой долей вероятности предсказывать развитие протезного стоматита еще до оказания ортопедической помощи и осуществлять индивидуальный подход к каждому

конкретному пациенту с целью предупреждения развития аллергического ответа на компоненты протеза.

1.7. Предикторы аллергических реакций на протезные конструкции

Риск развития аллергической реакции на протезные материалы, в том числе акриловые конструкции, во многом зависит от особенностей реактивности организма, которая определяется генетической предрасположенностью, и зависит от наличия у пациента заболеваний и состояний, влияющих на иммунный статус. Поэтому в группу риска входят лица, имеющие медикаментозную и пищевую аллергию, атопический дерматит, бронхиальную астму, отёк Квинке, крапивницу, аллергические проявления у близких родственников, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушения микробиоценоза [21, 33, 57, 96, 145, 149, 187, 195].

Исходя из вышеизложенного, в настоящее время для прогноза аллергического протезного стоматита предлагается использовать результаты сбора аллергологического анамнеза и анализа клинических данных. И каждому врачу рекомендуется использовать специально разработанные с этой целью анкеты [58, 126].

Вероятность протезного стоматита увеличивается при наличии на момент протезирования в сочетании с отягощенным аллергологическим анамнезом признаков болезни тканей пародонта [19, 99]. Установлена связь между гигиеническим состоянием полости рта, количественным и видовым составом микрофлоры и степенью аллергической реакции на акриловые пластмассы [105, 123]. Чем больше выражены нарушения микрофлоры и хуже гигиеническое состояние полости рта, тем выше интенсивность аллергических проявлений на слизистой оболочке полости рта.

Наряду с изучением перед протезированием аллергологического анамнеза, микрофлоры (нарушение соотношения грамположительных и грамотрицательных

бактерий, появление грибов рода *Candida* и т.д.) целесообразным считается использование для прогноза протезных стоматитов также и иммунологических маркеров. Одними из критериев для выявления предрасположенности к возникновению протезного стоматита могут быть увеличенные в сыворотке крови концентрации общего IgE, IgG, IL-22 [100]. Роль же других иммунологических маркеров (sIgA, лизоцим и др.), несмотря на их участие в патогенезе, для предсказания развития протезного стоматита оказалась не доказанной [38].

Несомненно, все вышеуказанные факторы (отягощенный аллергологический анамнез, изменение иммунных факторов и т.д.) играют определенную роль в развитии протезных стоматитов. Тем не менее, прогностическая значимость их не достаточна велика. Поэтому существует необходимость применения специальных методов диагностики *in vivo* и *in vitro* [126].

Учитывая то, что в том возрасте, когда чаще всего применяют акриловые протезы, организм пациента уже может быть сенсibilизирован к компонентам акриловых протезов, для предсказания развития аллергической реакции после протезирования необходимо использовать методы специфической аллергологической диагностики [1, 8, 58, 172].

Аллергологические тесты делятся на две группы. Диагностика аллергических реакций к материалам зубных протезов *in vivo* предполагает испытание действия аллергенов непосредственно на самом пациенте. Для методов *in vitro* в лаборатории исследуется взятый у пациентов биологический материал, в первую очередь периферическая кровь.

При выполнении диагностики *in vivo* обычно воздействию аллергена подвергаются кожные покровы или слизистые ротовой полости, которые контактируют с минимальным количеством тестовой субстанции [46, 56, 137]. Наиболее востребованными являются провокационные пробы, предполагающие проведение аппликаций с тестируемым аллергеном.

Подъязычный тест или слизисто-десневой тест с материалами зубных

протезов имеют очень ограниченное применение из-за большого количества тестовых субстанций, их разнородной химической структуры, возможного раздражающего действия веществ, невозможности проведения одномоментного тестирования, опасностью развития сенсibilизации и аллергической реакции [126].

Поэтому из группы провокационных методов наиболее широко используемыми и клинически значимыми являются аппликационные тесты. В современной стоматологической практике предлагается использовать кожные патч-тесты, заключающиеся в аппликации на кожу пластыря, содержащего тестируемый аллерген, в частности различные компоненты и виды акрилатов [173, 179]. При этом оценка результатов (гиперемия, отек) производится через 24-48 часов для первичной оценки реакции, а при необходимости дополнительной оценки результатов – через 72, 96 и 120 часов после постановки теста.

В ряде случаев для специфической диагностики *in vivo* предлагают и инструментальные методы. Так, И.П. Рыжова и соавт. [116] наряду со слизисто-десневым провокационным тестом в качестве дополнительного и неинвазивного метода диагностики реакций организма пациента на выбранные конструкционные базисные материалы рекомендует использовать метод пульсогемоиндикации.

Данный метод – это инновационный подход тестовой экспресс-диагностики реакций организма пациента, позволяющий определять дистанционный эффект взаимодействия объектов живой и неживой природы. Метод основывается на оценке состояния вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем в ответ на протезный материал. Для записи реакции сердечно-сосудистой системы на внешние раздражители в пульсогемоиндикации используется принцип фотоплетизмографии.

Наиболее приоритетным направлением в области специфической аллергодиагностики является создание и использование более безопасных для пациентов и достоверных методов диагностики гиперчувствительности к компонентам зубопротезных материалов методов *in vitro* [126].

Необходимо отметить, что для всех современных аллергологических тестов, предназначенных для использования в практическом здравоохранении, ВОЗ предъявляет строгие требования. Диагностические подходы должны обладать высокими показателями точности, специфичности и чувствительности. Кроме того, любой метод должен обеспечиваться мероприятиями по стандартизации и контролю качества. Поэтому, конечно же, предпочтение должно отдаваться автоматическим методикам. Именно автоматический подход в проведении исследований является предпочтительнее в связи с отсутствием риска персональных ошибок и абсолютной стандартизацией всех параметров технологии.

Из всех аллергологических тестов наилучшим способом зарекомендовали себя иммуноферментный и иммунохемилюминесцентный методы, предназначенные для определения специфических к аллергенам акрила антител различных классов. К настоящему времени разработаны и широко используются высоко достоверные коммерческие иммуноферментные и иммунохемилюминесцентные тест-системы для определения специфических антител классов IgE и IgG, в том числе субкласса IgG4.

Следует отметить, что для выявления вышеуказанных реактивных антител, специфических к аллергенам акрила, можно использовать и другие методы – метод дегрануляции тучных клеток, базофильный тест («тест Шелли»), реакция пассивной гемагглютинации и преципитации [126]. Однако их точность (чувствительность, специфичность, воспроизводимость) относительно низкая.

Для оценки аллерген-специфических клеточных реакций иммунной системы используют реакцию бластной трансформации лимфоцитов, реакцию торможения миграции лейкоцитов, реакцию аллерген-индуцированного повреждения лейкоцитов [58, 126, 143]. Многообещающими являются методы, позволяющие оценивать реакцию популяций лимфоцитов по изменению спектра продуцируемых цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-4 и др.) в ответ на стимуляцию лимфоцитов антигенами.

Необходимо отметить, что все имеющиеся методы аллергодиагностики как *in vivo*, так и *in vitro* позволяют выявлять состояние сенсibilизации, то есть наличие антител или сенсibilизированных лимфоцитов, специфичных к тому или иному протезному антигену. Во-первых, наличие сенсibilизации еще не означает обязательное развитие аллергической реакции на антигены протеза в последующем. Во-вторых, все эти методы эффективны для прогнозирования только в том случае, если у пациента к моменту протезирования уже были контакты с акрилатами и в ответ на это развилась сенсibilизация. А ведь сенсibilизация и аллергическая реакция на протезные материалы могут развиваться уже после ортопедических мероприятий. В-третьих, специфическая диагностика предполагает определение эффекторов иммунного ответа (антитела или специфические клоны лимфоцитов) сугубо на какой-то определенный антиген. А выполнить аллергодиагностику на все антигены акриловых смол, которых много, в настоящее время проблематично.

Таким образом, исходя из достаточно высокой распространенности протезных стоматитов, практическая ортопедическая стоматология нуждается в новых инновационных подходах, позволяющих предсказывать развитие протезного стоматита у каждого конкретного пациента. Современные реалии диктуют необходимость поиска предикторов, которые будут отражать высокую готовность пациента ответить на компоненты акриловых материалов. Именно использование надежных предикторов аллергического ответа в клинической практике, в конечном итоге, позволит существенно снизить частоту аллергических стоматитов при установке акриловых протезов. Однако, использование маркеров по отдельности (аллергоанамнез, факторы врожденного и адаптивного иммунитета, показатели специфической аллергодиагностики и т.д.) в качестве предикторов возможного развития аллергии на протезные материалы является малоэффективным.

По всей видимости, для решения задачи прогноза аллергических осложнений необходим комплексный подход, основанный на глубоком понимании патогенеза воспалительной, иммунологической реакции организма на

акрил. Именно такой подход может с наибольшей долей вероятности позволить определять риск аллергического стоматита после установки акриловых конструкций. Причем, учитывая многофакторность аллергического протезного стоматита, научно обоснованным будет одновременный учет у пациента, который планирует протезирование, как определенных клинических признаков (отягощенный аллергоанамнез, наличие хронической патологии органов пищеварения и т.д.), так и лабораторных показателей (уровни IgE, IgG, цитокинов, специфические аллерготесты и т.д.).

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика обследованных пациентов

Работа выполнялась в течение 2013-2020 гг. в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО). Для достижения цели и решения поставленных задач программа исследования включала 2 этапа.

Всего обследовано 184 пациента. Исследование проводилось после письменного получения добровольного согласия на участие. Перед началом обследования все лица были информированы о целях и характере исследования и имели возможность задать вопросы по всем интересующим аспектам. Данное исследование соответствует всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, на что было получено разрешение этического комитета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Отбор пациентов в исследование производился методом случайной выборки с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте 30-89 лет с дефектами зубного ряда 1, 2, 3, 4 класса по Кеннеди, требующие протезирования частичными съёмными протезами; отсутствие противопоказаний для протезирования; получение письменного добровольного информированного согласия.

Критерии исключения в исследование: острые респираторные инфекции, декомпенсированные и субкомпенсированные острые и хронические заболевания органов и систем организма, активный туберкулез, прием антигистаминных препаратов и иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С,

злокачественные опухолевые процессы, предраковые заболевания и злокачественные новообразования слизистой оболочки полости рта, острый герпетический и язвенно-некротический стоматиты, стомалгии, эпилепсия.

На первом этапе было проведено комплексное обследование 104 пациентов. Дизайн предполагал проспективный когортный тип исследования. Возраст обследованных пациентов был в пределах от 30 до 89 лет. Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3) показателей возраста составили 60,0 (53,0-67,5) лет.

Все отобранные лица были распределены случайным образом в 2 группы в зависимости от используемого материала для протеза.

Первую группу составили 54 пациента, которым была выполнена установка частичных съемных протезов из акрила (таблица 2.1). Среди них были 38 женщин и 16 мужчин в возрасте от 42 до 88 лет, которым были установлены зубные съемные протезы из акрилового полимера «Белакрил-М ГО» («Владмива», Россия).

Во вторую группу были отобраны 50 пациентов, протезирование которым осуществлялось из полиоксиметилена T.S.M. Acetal Dental («Pressing Dental», Италия). В этой группе было 39 женщин и 11 мужчин, минимальный и максимальный возраст которых составил соответственно 30 и 89 лет. Характеристики выделенных двух групп существенно не различались ни по возрасту, ни по гендерному составу ($p > 0,05$). Не было выявлено отличий между группами и по классам дефектов зубных рядов по Кеннеди ($p > 0,05$).

Процесс изготовления протезов из акрилового полимера «Белакрил-М ГО» («Владмива», Россия) состоял из ряда последовательных клинических и лабораторных этапов [78]:

- обследование полости рта и определение вида конструкции протеза;
- снятие альгинатной оттисковой массой оттисков с верхней и нижней челюстей, оценивание их качества;

Таблица 2.1- Характеристика пациентов, отобранных на I этап исследования

Показатели	Значения показателей в группах пациентов, которым устанавливались:	
	акриловые протезы (n=54)	протезы из полиоксиметилена (n=50)
Женский пол, абс. (%)	38 (70,4%)	39 (78,0%)
Мужской пол, абс. (%)	16 (29,6%)	11 (22,0%)
Возраст, Ме (Q1-Q3)	62,0 (56,0-70,0)	60,5 (51,0-66,0)
Дефекты зубного ряда 1 класса по Кеннеди, абс. (%)	11 (20,4%)	10 (20,0%)
Дефекты зубного ряда 2 класса по Кеннеди, абс. (%)	15 (27,8%)	16 (32,0%)
Дефекты зубного ряда 3 класса по Кеннеди, абс. (%)	16 (29,6%)	14 (28,0%)
Дефекты зубного ряда 4 класса по Кеннеди, абс. (%)	12 (22,2%)	10 (20,0%)

-отливка моделей гипсом и изготовление восковых базисов с окклюзионными валиками для выявления центрального соотношения челюстей;

-формирование и припасовка окклюзионных восковых валиков, фиксация центрального соотношения челюстей, определение высоты нижнего отдела лица, нанесение антропометрических ориентиров, определение расположения кламмеров, размеров и границ базисов, фасона и цвета искусственных зубов протеза;

-фиксация гипсовых моделей в окклюдатор в соответствии с определенной центральной окклюзией, изоляция торуса и экзостозов, изготовление кламмеров, постановка искусственных зубов на восковом базисе: во фронтальном участке – на приточке, в боковом отделе – на искусственной десне;

-проверка восковой конструкции съемного протеза в полости рта: проверка восковой конструкции протезов в артикуляторе, визуальная проверка конструкции протезов в полости рта, внесение необходимых коррективов;

-окончательное моделирование восковой репродукции протезного базиса, гипсовка в кювету, подготовка пластмассового теста «Белакрил-М ГО» («Владмива», Россия) в виде порошка-полимера и жидкости-мономера в соотношении 2:1, замена воска на пластмассу, полимеризация, выемка протеза из кюветы, шлифовка и полировка;

-проверка готового протеза: уточнение толщины базиса, качество обработки поверхности, наличие острых краев и наплывов пластмассы, отсутствие пористости базиса;

-припасовка и наложение частичных съемных протезов на протезное ложе при необходимости – коррекция протеза, наставления пациенту по поводу пользования и ухода за протезом.

Последовательность клинических и лабораторных этапов приготовления протезов из полиоксиметилена T.S.M. Acetal Dental была следующей:

-обследование полости рта и определение вида конструкции протеза;

-снятие силиконовой оттисковой массой низкой вязкости оттисков с верхней и нижней челюстей, оценивание их качества;

-отливка моделей из супергипса, исследование модели в параллелометре, проведение дублирования мастер-модели с помощью дублирующей массы, проверка соответствия отдублированной модели и мастер-модели;

-установка полученной рабочей модели вместе с вспомогательной в артикулятор, после чего на рабочей модели расчерчиваются границы будущего протеза;

-изготовление восковых базисов с окклюзионными валиками для выявления центрального соотношения челюстей;

-формирование и припасовка окклюзионных восковых валиков, фиксация центрального соотношения челюстей, определение высоты нижнего отдела лица, нанесение антропометрических ориентиров;

-определение расположения зубодесневых кламмеров, размеров и границ базисов, фасона и цвета искусственных зубов протеза;

-фиксация гипсовых моделей в окклюдатор в соответствии с определенной центральной окклюзией;

-изоляция торуса и экзостозов, изготовление воскового базиса, постановка искусственных зубов на восковом базисе: создание ретенционных пунктов в пластмассовых зубах, установление искусственных зубов с ретенционными отверстиями соответственно прикусу на восковой базис, моделирование зубодесневого кламмера;

-проверка в клинике воскового базиса протеза с расставленными зубами после окончания моделирования кламмеров с целью уточнения конструкции протеза и правильности определения центрального соотношения челюстей;

-подготовка рабочей модели к гипсованию в кювету, формирование из воска литниковой системы;

-раскрытие кюветы после окончания гипсования, вымывание остатков воска, обрабатывание поверхности формы и контрформы разделительным лаком;

-подготовка термопласта к работе: в алюминиевый картридж вкладывают нужное количество таблеток T.S.M. Acetal Dental (от 4 до 11 штук), запрессовывают картридж и наносят насечки на его крышке;

-включение нагревателя инъекционной машины и установление температуры нагревателя на 220°C, когда температура достигнет 220°C, вставляют картридж для подогрева в гнездо инъекционной машины на 20 минут;

-размещение кюветы в термошкаф и после прогревания ее при температуре 150°C градусов в течение 20 минут достают кювету из термошкафа;

-подсоединение кюветы в инъекционную машину, крепко прикрутив, под давлением 6-7 бар и через 3—4 минуты выключают нагреватель на машине;

-освобождение остывшей кюветы из инъекционной машины через 20 минут после сбрасывания давления;

-охлаждение кюветы на воздухе в течение 20 минут, а затем помещение ее в холодную воду до полного охлаждения;

-открытие кюветы, отделение протеза вместе с литниками от гипса, срезание литников фрезой;

-шлифовка, полировка и проверка готового протеза: припасовка протеза на рабочей модели, обработка эластичных кламмеров, уточнение толщины базиса, оценка качества обработки поверхности (наличие острых краев и наплывов пластмассы, отсутствие пористости базиса);

-припасовка и наложение частичных съемных протезов на протезное ложе при необходимости - коррекция протеза, наставления пациенту по поводу пользования и ухода за протезом.

Всем пациентам из двух групп были выполнены клинико-anamнестические и лабораторные исследования до протезирования и через 1 месяц после установки протеза. Структура проведенных исследований характеризовалась выполнением анкетирования с помощью вопросника, клинических и лабораторных исследований (таблица 2.2). На основании клинического осмотра при повторном обследовании пациентов (через 1 месяц после протезирования) в каждой из групп были выделены подгруппы лиц в зависимости от наличия протезного стоматита.

Таблица 2.2 - Структура выполненных исследований пациентам, которым устанавливались акриловые протезы и протезы из полиоксиметилена

Категории исследований	Пациенты, которым устанавливались акриловые протезы (n=54)		Пациенты, которым устанавливались протезы из полиоксиметилена (n=50)	
	До протезирования	Через 1 месяц	До протезирования	Через 1 месяц
Анкетирование с помощью вопросника	54	-	50	-
Клиническое обследование	54	54	50	50
Лабораторные исследования	54	54	50	50

Проведенный сравнительный анализ полученных результатов позволил определить частоту протезных стоматитов в зависимости от материала, выбранного для изготовления протезов. Кроме того, на данном этапе исследования были установлены клинико-лабораторные особенности лиц, у которых через 1 месяц после установки протезов были признаки стоматита. Данные первого этапа исследования послужили основой для разработки при помощи метода бинарной логистической регрессии математической модели для расчета риска развития протезного стоматита и составлении алгоритма ведения пациентов при протезировании съемными протезами.

На втором этапе исследования была выполнена оценка эффективности использования математической модели для расчета риска развития протезного стоматита. Для этого было отобрано 80 пациентов (60 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 38 до 79 лет. Все пациенты нуждались в ортопедическом лечении и установке частичных съемных протезов. Выбор материала для протеза

осуществлялся согласно разработанному алгоритму ведения ортопедических пациентов.

Перед протезированием выполнялось анкетирование, при котором, в том числе, выяснялся аллергологический анамнез, а также лабораторные исследования сыворотки крови (IL-4, специфические к акрилу антитела класса IgE). При помощи разработанной математической модели индивидуально для каждого пациента рассчитывался риск развития протезного стоматита на акриловые протезы.

В случае низкого риска развития протезного стоматита протезирование выполнялось акриловыми конструкциями. При высоком же риске развития осложнения использовались протезы из полиоксиметилена. В итоге акриловые протезы были установлены 59 пациентам, а протезы из полиоксиметилена – 21. Через 1 месяц после протезирования осуществлялось клиническое обследование с регистрацией признаков протезного стоматита (рисунок 2.1).

2.2. Клинико-anamнестическое исследование пациентов

При решении вопроса о возможном участии в исследовании у пациентов изучались жалобы, данные анамнеза, объективного осмотра и, при необходимости, назначались дополнительные методы исследования, консультации врачей других специальностей. В случае соответствия критериям включения и исключения в исследование пациентам предлагалось пройти анкетирование и лабораторное обследование.

Анкетирование пациентов осуществлялось до проведения протезирования. Для этого использовался вопросник, разработанный исходя из установленных и предполагаемых факторов риска развития ОП, его клинических проявлений. Ответы на вопросы пациентами выполнялись в присутствии исследователя и с его



Рисунок 2.1 - Дизайн II этапа исследования

консультативной помощью. Помимо паспортной части в анкету были включены следующие пункты:

1. Условия жизни и работы – проживание в экологически неблагоприятном районе, химические профессиональные вредности (полимеры, асбест, ртуть, свинец, фосфор и т.д.), физические профессиональные вредности (шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат), работа с тяжестями, профессиональные контакты с потенциальными аллергенами (врачи, фармацевты, провизоры) и т.д.

2. Вредные привычки – курение (длительность стажа и количество сигарет в день), употребление алкоголя (вид алкогольного напитка и количество потребления).

3. Стоматологический анамнез: наличие в анамнезе зубных отложений, гиперемий и отечности слизистой рта, кровоточивости десен, высыпаний на слизистой рта, неприятного запаха изо рта, осложнений после получения стоматологической помощи, реакций на стоматологические материалы, анестетики и т.д.

4. Аллергологический анамнез: наличие в анамнезе аллергических заболеваний или реакций (атопический дерматит, бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, анафилактический шок, ангионевротический отек и т.д.) и их характеристика (длительность, тяжесть, принимаемые лекарственные средства и т.д.), этиология аллергической патологии (аллергия на бытовые аллергены, пыльцу растений, пищевые аллергены, лекарственные препараты, химические вещества и т.д.), прием антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов и других противоаллергических препаратов (наименование препарата, сроки и длительность приема) и т.д.

5. Наследственная предрасположенность к аллергии: наличие у близких родственников (мать и отец) аллергических заболеваний или реакций (атопический дерматит, бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, анафилактический шок, ангионевротический отек и т.д.), их характеристика.

6. Сопутствующие заболевания: наличие гипертонической болезни, гипертонических кризов, нарушений мозгового кровообращения (инсульты), пониженного артериального давления, обмороков, ишемической болезни сердца, стенокардии, аритмии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, порока сердца, длительных кровотечений, нарушения свертываемости крови, эндокринных заболеваний (сахарный диабет, гипотиреоз и т.д.), ревматических заболеваний (ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.), заболеваний опорно-двигательного аппарата, вирусных гепатитов В, С, D,

ВИЧ-инфекции, сифилиса, туберкулеза, хронических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, панкреатит, холецистит, энтероколит, гепатит, язвенная болезнь желудка и т.д.), мочевыделительной системы и т.д.

Помимо анкетирования пациентам производился клинический осмотр в динамике лечения (до протезирования и через 1 месяц после). В том числе производилось выявление признаков стоматита. Для этого исследовалось наличие у пациентов жалоб на дискомфорт в полости рта, болезненные ощущения, чувство жжения и покалывания слизистой полости рта, сухость рта, нарушения чувствительности и изменения вкусовых ощущений, головные боли, нарушение сна. При осмотре отмечалось наличие гиперемии, отека и точечных кровоизлияний слизистых рта.

2.3. Лабораторные методы исследования

Для выполнения лабораторных исследований использовалась периферическая кровь и ротовая жидкость пациентов.

Кровь отбиралась утром (с 8⁰⁰ до 10⁰⁰ часов) натощак в количестве до 20 мл при помощи вакуумных систем производства «HEBEI XINLE SCI AND TECH CO., LTD» (Китай). Использовалось 2 вида пробирок: пробирки с активатором свертывания для выполнения серологических исследований и пробирки с антикоагулянтом динатриевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) для выполнения реакции торможения лейкоцитов (РТМЛ).

Реакция торможения лейкоцитов под слоем агарозы выполнялась по стандартной методике [132], а в качестве аллергена использовался мономер метилметакрилат.

Пробирки с активатором свертывания предназначались для выполнения серологических исследований. Выделение сыворотки крови производилось путем центрифугирования пробирок с кровью в течение 15 мин при 3000 об/мин (1760

g), которое осуществлялось на центрифуге лабораторной ОПН-3.02 «Дастан» (Киргизская республика).

Полученная сыворотка использовалась для определения иммунологических показателей - интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA), общего иммуноглобулина класса Е (IgE), общего иммуноглобулина класса G₄ (IgG₄), специфических к акрилу антител класса IgE и класса IgG.

Ротовая жидкость собиралась в стерильные микропробирки эппендорфы объемом 1,5 мл [135]. Для устранения клеточных элементов сразу же после забора биологический материал центрифугировался 15 мин при 3000 об/мин (1760 g) в центрифуге лабораторной ОПН-3.02 «Дастан» (Киргизская республика). В работу отбирался супернатант, в котором определялись концентрации IL-4, TNF- α и sIgA.

Вышеуказанные иммунологические показатели в сыворотке крови и ротовой жидкости определялись с помощью иммуноферментных тест-систем производства «Вектор-Бест» (РФ), «Хема-Медика» (РФ), «Алкор-Био» (РФ), «Dr.Fooke» (Германия) в соответствии с прилагающимися инструкциями.

Характеристика использованных наборов реагентов представлена в таблице 2.3. Учет результатов производился при помощи анализатора иммуноферментного «LabLine-022» (LABLINE Diagnostics, Австрия).

2.4. Статистические методы исследования

Статистическую обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере с помощью пакетов прикладных программ «MedStat» и «IBM SPSS Statistics» (version 22). Расчет размера выборки показал, что

Таблица 2.3 - Перечень исследованных иммунологических показателей
и характеристики наборов реагентов

Производители	Показатели	Чувствительность	Диапазон измерений
«Вектор-Бест», Россия	Фактор некроза опухоли - α (TNF- α)	1,0 пг/мл	0-250,0 пг/мл
	Интерлейкин-4 (IL-4)	0,4 пг/мл	0-100,0 пг/мл
	Секреторный иммуноглобулин класса А (sIgA)	0,35 мг/л	0-20 мг/л
	Общий иммуноглобулин класса Е (IgE)	6,0 нг/мл	0-1920,0 нг/мл
«Хема-Медика», Россия	Общий иммуноглобулин класса G ₄ (IgG ₄)	0,02 г/л	0-2,5 г/л
«Алкор-Био», Россия	Специфические к акрилу антитела класса IgE	0,15 МЕ/мл	0-100,0 МЕ/мл
«Dr.Fooke», Германия	Специфические к акрилу антитела класса IgG	0,25 Ед/мл	0-25,0 Ед/мл

количество отобранных в исследование женщин достаточен для выполнения поставленных задач.

Перед использованием методов описательной статистики производили проверку распределения количественных показателей на нормальность. При объеме выборки до 30 применяли критерий Шапиро-Уилка (W), более 30 – критерий хи-квадрат (χ^2).

В связи с тем, что распределение большинства изученных показателей отличалось от нормального, для математической обработки материала были выбраны непараметрические методы анализа. Для характеристики вариационных рядов рассчитывали медиану и интерквартильный размах (Q1-Q3). Направленность и сила связей между показателями оценивались с помощью коэффициентов ранговой корреляции Кендалла (τ). Для сравнения центров двух независимых выборок использовался U-тест Манна-Уитни. Для выявления статистически значимых изменений изученных показателей в динамике лечения больных (до и через 1 месяц после протезирования) применялся Т-критерий Вилкоксона.

Значимость различий в частоте признака в двух сравниваемых группах оценивали при помощи χ^2 (анализ таблиц сопряженности – таблицы k×m) и углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса.

Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Для создания модели прогнозирования развития протезного стоматита из многомерных статистических методов исследования была выбрана бинарная логистическая регрессия. Бинарная логистическая регрессия является основным на настоящий момент статистическим аппаратом прогнозирования в медицине и здравоохранении.

Эта разновидность множественной регрессии находит все большее применение в научных исследованиях и играет важную роль как один из компонентов в развитии трансляционной медицины. Этот метод позволяет эффективно и математически мощно производить анализ влияния группы независимых переменных на двоичный результат путем количественного определения уникального вклада каждой независимой переменной [150, 174, 181].

В нашем исследовании зависимой переменной являлась бинарная величина, принимающая два значения: «Да» или «1» (есть протезный стоматит) и «Нет» или «2» (нет протезного стоматита). С помощью бинарной логистической регрессии можно оценивать вероятность того, что событие наступит для конкретного

испытуемого – разовьется протезный стоматит или нет. А риск развития осложнения после ортопедического лечения может быть определен, исходя из значений одного или нескольких независимых переменных у пациента (данные анамнеза, результаты лабораторных анализов и т.д.), установленных до выполнения протезирования. Причем, независимые переменные могут иметь различный вид распределения, в том числе, отличный от нормального.

Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя – в данном случае возникновение или отсутствие протезного стоматита, и подмножеством количественных и качественных факторов (независимых предикторов) проводится с помощью пошагового алгоритма включения факторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в разрабатываемую модель. Пошаговый метод позволяет выделить наиболее значимые факторы, а в ряде случаев даже и минимизировать количество переменных, и создать наиболее эффективную формулу для прогноза заболевания с достоверным вкладом каждого показателя.

Согласно методике бинарной логистической регрессии вероятность заболевания рассчитывалась по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \quad (1)$$

где P – вероятность того, что произойдет интересующее событие;

e – основание натуральных логарифмов 2,71...;

Z – стандартное уравнение регрессии.

В вышеприведенной формуле неизвестной является величина Z . Значение Z определялось по формуле:

$$Z = B_1 \times X_1 + B_2 \times X_2 + \dots + B_n \times X_n + A, \quad (2)$$

где $X_1 \dots X_n$ – значения независимых переменных (предикторы);

$B_1 \dots B_n$ – коэффициенты, полученные в результате выполнения бинарной логистической регрессии;

A – константа.

Показатель P выражали в процентах (от 0 до 100,0). Если в результате расчета значение P меньше 50,0%, то можно предположить, что заболевание не наступит, в противном случае ($P > 50,0\%$) предполагается развитие ОП.

РАЗДЕЛ 3

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СТОМАТИТА НА ЧАСТИЧНЫЕ СЪЕМНЫЕ ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ ИЗ АКРИЛОВОЙ ПЛАСТМАССЫ И ПОЛИОКСИМЕТИЛЕНА

С целью изучения особенностей клинико-анамнестических факторов лиц, у которых развился протезный стоматит, было обследовано 104 пациента. Все обследованные лица были распределены в две группы в зависимости от использованного материала для протеза. В первую группу вошли 54 пациента, которым была выполнена установка частичных съемных протезов из акрила. Во вторую группу были отобраны 50 пациентов, материалом для изготовления протезов у которых был выбран полиоксиметилен. Протезирование выполнялось стандартными методами. Всем пациентам после установки протезов разъяснялись правила их использования, давались одинаковые гигиенические рекомендации по уходу за ортопедическими конструкциями и полостью рта.

Все участники исследования перед протезированием проходили клинический осмотр с исследованием состояния тканей полости рта (наличие зубных отложений, гиперемия, отечность и высыпания на слизистой рта, кровоточивость десен и т.д.) и анкетирование. При помощи разработанного структурированного вопросника изучался стоматологический анамнез, выяснялось наличие профессиональных вредностей (контакты с полимерами, красками, тяжелыми металлами и т.д.), вредных привычек (курение, алкоголь). Производилась оценка имеющейся у пациентов сопутствующей патологии (заболевания органов пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой, костно-мышечной, нервной, эндокринной систем, ревматической патологии и т.д.). Кроме того, выяснялось наличие у пациентов и их ближайших родственников аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, контактный дерматит, крапивница и т.д.), а в случае их наличия устанавливались

этиологически значимые аллергены (бытовые, пищевые, лекарственные, химические вещества и т.д.).

Необходимо отметить, что клиническое обследование всех пациентов выполнялось как до протезирования, так и через 1 месяц после ношения протезов. При клиническом осмотре больных после протезирования обращалось внимание, в первую очередь, на наличие признаков протезного стоматита (гиперемия и отек слизистых рта, чувство жжения и покалывания, сухость рта, нарушение чувствительности и т.д.). Исследовалось также общее состояние пациентов, регистрировались и возникшие в течение месяца обострения имеющихся у больных заболеваний.

На первом этапе статистической обработки с целью оценки правильности распределения пациентов в две вышеуказанные группы и определения их равноценности по основным клинико-анамнестическим данным был проведен сравнительный анализ полученных результатов у пациентов, получивших съемные протезы из акрилового полимера и полиоксиметилена. Выполненный анализ показал отсутствие различий по изученным показателям между двумя группами.

На момент протезирования выделенные группы больных не отличались ($p > 0,05$) частотой выявления у них зубных отложений, кровоточивости десен, изменений слизистой рта (таблица 3.1). И в одной и в другой группе было одинаковое количество лиц, регулярно употребляющих алкоголь и имеющих зависимость от табака ($p > 0,05$). Удельное количество пациентов, которые в силу своих профессиональных особенностей имеют контакты с полимерами, красками, лекарственными препаратами и другими химическими веществами и аллергенами, также было одинаково в двух группах ($p > 0,05$).

Анализ выявленной сопутствующей патологии также позволил установить отсутствие различий в двух группах (таблица 3.2). С одинаковой частотой ($p > 0,05$) среди пациентов, которым были предложены протезы из акрила или полиоксиметилена, регистрировалась патология желудочно-кишечного тракта

Таблица 3.1 - Исходная клинико-анамнестическая характеристика полости рта, вредные привычки и профессиональные вредности у пациентов, которым устанавливались акриловые протезы и протезы из полиоксиметилена

Показатели	Частота признака (абс. и %) в группах пациентов, которым устанавливались:	
	акриловые протезы (n=54)	протезы из полиоксиметилена (n=50)
Наличие зубных отложений	12 (22,2%)	13 (26,0%)
Гиперемия, отечность и высыпания на слизистой рта	6 (11,1%)	4 (8,0%)
Наличие кровоточивости десен	12 (22,2%)	10 (20,0%)
Курение (в количестве более 5 сигарет в день)	14 (25,9%)	14 (28,0%)
Прием алкоголя (в количестве более 20 грамм спирта в неделю)	13 (24,1%)	10 (20,0%)
Наличие профессиональных химических вредностей (контакты с полимерами, красками, асбестом, тяжелыми металлами и т.д.)	3 (5,6%)	2 (4,0%)
Наличие контактов с лекарственными препаратами (фармацевты, провизоры)	2 (3,7%)	2 (4,0%)
Примечание*: статистически значимых различий между показателями сравниваемых групп не установлено.		

Таблица 3.2 - Сопутствующая патология у пациентов, которым устанавливались акриловые протезы и протезы из полиоксиметилена

Показатели	Частота признака (абс. и %) в группах пациентов, которым устанавливались:	
	акриловые протезы (n=54)	протезы из полиоксиметилена (n=50)
Хронический холецистит	7 (13,0%)	8 (16,0%)
Хронический панкреатит	4 (7,4%)	3 (6,0%)
Хронический гастрит	4 (7,4%)	4 (8,0%)
Ишемическая болезнь сердца	3 (5,6%)	4 (8,0%)
Гипертоническая болезнь	7 (13,0%)	8 (16,0%)
Вегетососудистая дистония	3 (5,6%)	2 (4,0%)
Хронический тиреоидит, гипотиреоз	3 (5,6%)	5 (10,0%)
Ревматические заболевания	3 (5,6%)	1 (2,0%)
Остеохондроз	10 (18,5%)	12 (24,0%)
Аллергические заболевания у пациента	15 (27,8%)	15 (30,0%)
Аллергические заболевания у близких родственников (мать, отец)	9 (16,7%)	8 (16,0%)
Примечани*: статистически значимых различий между показателями сравниваемых групп не установлено.		

(хронический холецистит, хронический панкреатит, хронический гастрит). В обеих группах ишемическая болезнь сердца встречалась в 5,6-8,0% случаев, гипертоническая болезнь – в 13,0-16,0% случаев, вегетососудистая дистония – в 4,0-5,6% случаев. По частоте вышеуказанных сердечно-сосудистых нарушений между группами статистически значимых отличий не установлено ($p>0,05$). С одинаковой частотой ($p>0,05$) в группах пациентов встречалась патология щитовидной железы (хронический тиреоидит, гипотиреоз), а также ревматические

заболевания (ревматизм, реактивный артрит, ревматоидный артрит), остеохондроз. Чаще всего среди обследованных лиц отмечался положительный аллергологический анамнез (27,8-30,0%). Однако количество пациентов, имеющих клинические проявления аллергии на момент обследования или в анамнезе, а также количество лиц, отметивших наличие аллергических заболеваний у близких родственников, было одинаковым в обеих группах ($p>0,05$).

Таким образом, на первом этапе математической обработки результатов исследования установлено, что две выделенные группы пациентов, которым устанавливались протезы либо из акрила, либо из полиоксиметилена, были равноценны по основным клинико-анамнестическим характеристикам.

На втором этапе работы были проанализированы данные клинического обследования больных после установки зубных конструкций. При клиническом осмотре через 1 месяц после протезирования было установлено, что из 54 больных, которым были установлены частичные съемные протезы из акриловых полимеров, у 16 пациентов (29,6%) были выявлены симптомы стоматита.

Основными клиническими проявлениями протезного стоматита (таблица 3.3) были жалобы на дискомфорт в полости рта, болезненные ощущения, чувство жжения и покалывания слизистой полости рта (в 100 % случаев), сухость рта (в 50,0% случаев), нарушение чувствительности и изменение вкусовых ощущений (в 68,8% случаев). При клиническом осмотре у всех 16-ти пациентов (в 100,0% случаев) было отмечено наличие гиперемии и отека слизистых рта. Кроме того, 6 пациентов (37,5%) жаловались на появившуюся раздражительность, а у 4-х из 16 лиц отмечались головные боли, нарушение сна. Следует отметить, что 2 пациента при осмотре слизистых полости рта имели единичные точечные кровоизлияния. У 1-го пациента развитие протезного стоматита сопровождалось появлением симптомов обострения атопического дерматита.

Таблица 3.3 - Характеристика клинических проявлений стоматита у пациентов (n=16) через 1 месяц после протезирования частичными съемными акриловыми конструкциями

Клинические симптомы	Частота встречаемости симптомов у пациентов с протезным стоматитом	
	Абс.	%
Дискомфорт в полости рта, болезненные ощущения	16	100,0
Чувство жжения и покалывания слизистой полости рта	16	100,0
Гиперемия и отек слизистых рта	16	100,0
Нарушение чувствительности слизистой полости рта, изменения вкуса	11	68,8
Сухость слизистой полости рта	8	50,0
Раздражительность	6	37,5
Головные боли, нарушения сна	4	25,0
Точечные кровоизлияния слизистой полости рта	2	12,5
Обострение аллергического заболевания	1	6,3

Следует обратить внимание на сроки появления клинических симптомов протезного стоматита, которые отражены на рисунке 3.1. Всего лишь у трех пациентов (18,8%) появились жалобы, характерные для стоматита, в первые 6 дней после установки протеза, а у одного (6,3%) – на 17 день наблюдения.

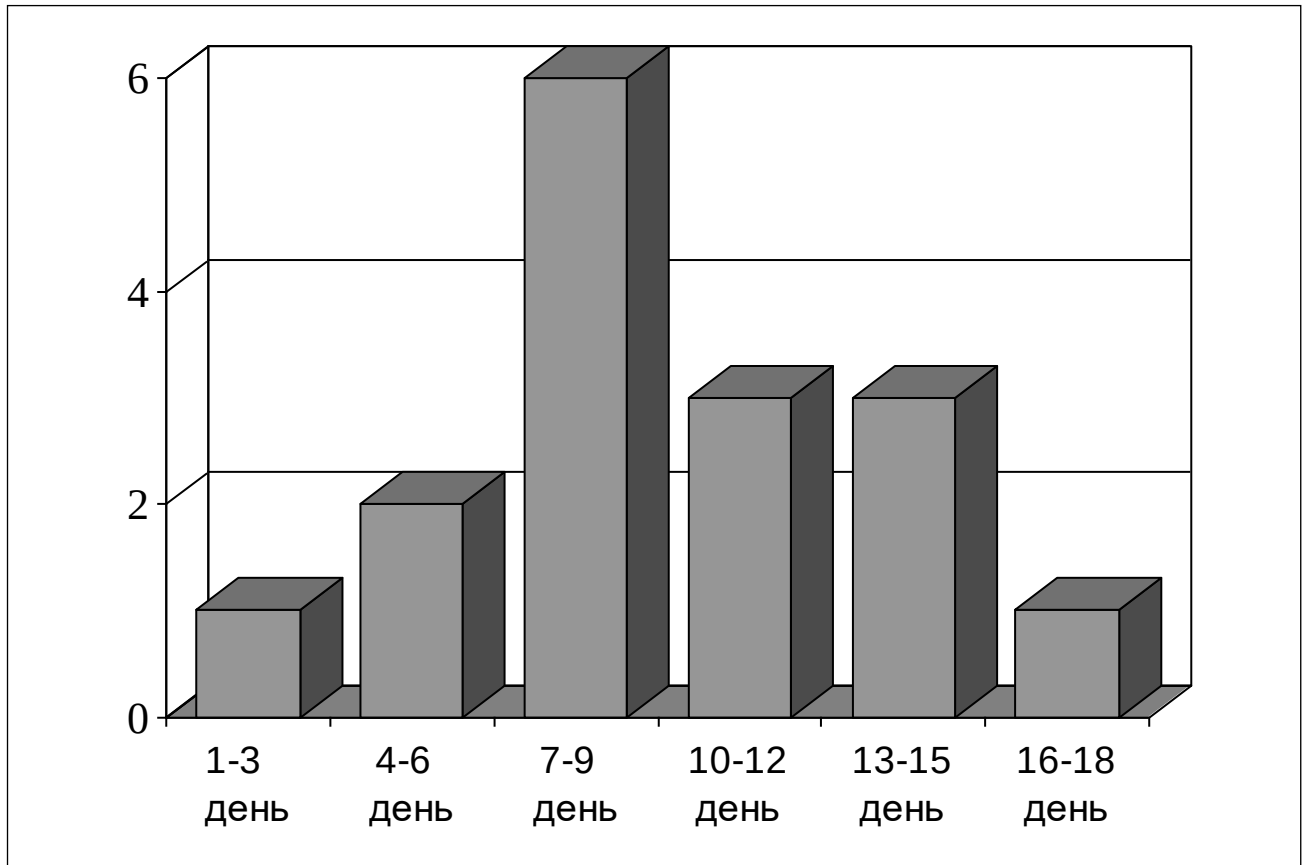


Рисунок 3.1 - Распределение пациентов (n=16) с протезным стоматитом в зависимости от срока появления симптомов после установки частичных съемных протезов из акрилового полимера

Примечание: по оси ординат – количество пациентов со стоматитом, по оси абсцисс – день появления стоматита после установки протеза

Подавляющее же большинство пациентов (12 из 16 – 75,0%) отмечало первые признаки стоматита, начиная с 7-15 дня после установки протеза: шесть лиц – на 7-9 день (37,5%) и по три пациента на 10-12 (18,8%) и 13-15 (18,8%) дни.

Результаты анализа клинико-anamнестических данных у лиц, у которых спустя 1 месяц после протезирования акриловыми протезами развился стоматит, представлены в таблице 3.4. Установлено отсутствие существенного влияния на риск развития протезного стоматита наличия в анамнезе или на момент осмотра перед установкой акриловых протезов у пациентов зубных отложений (18,8% против 23,7% в группе сравнения, $p>0,05$). Также с одинаковой частотой

Таблица 3.4 - Клинико-анамнестическая характеристика полости рта, вредные привычки и профессиональные вредности у пациентов, у которых через 1 месяц после установки частичных съемных акриловых протезов развился стоматит

Показатели	Частота регистрации (абс. и %) клинико-анамнестических показателей у пациентов:		Р
	с протезным стоматитом (n=16)	без протезного стоматита (n=38)	
Наличие зубных отложений	3 (18,8%)	9 (23,7%)	0,970
Гиперемия, отечность и высыпания на слизистой рта	2 (12,5%)	4 (10,5%)	0,793
Наличие кровоточивости десен	3 (18,8%)	9 (23,7%)	0,970
Курение (в количестве более 5 сигарет в день)	5 (31,3%)	9 (23,7%)	0,811
Прием алкоголя (в количестве более 20 грамм спирта в неделю)	4 (25,0%)	9 (23,7%)	0,807
Наличие профессиональных химических вредностей (контакты с полимерами, красками, асбестом, тяжелыми металлами и т.д.)	2 (12,5%)	1 (2,6%)	0,427
Наличие контактов с лекарственными препаратами (фармацевты, провизоры)	1 (6,3%)	1 (2,6%)	0,885

в сравниваемых группах (с и без стоматита) у пациентов при первичном обследовании выявлялись гиперемия, отечность, высыпания на слизистой рта, кровоточивость десен (12,5 % против 10,5%, $p>0,05$).

Не было выявлено различий между группами и по удельному количеству лиц с вредными привычками ($p>0,05$). Среди пациентов, у которых после протезирования выявлялись признаки стоматита, лиц, характеризующихся табакокурением (более 5 сигарет в день) и употреблением алкоголя (более 20 грамм спирта в неделю), было соответственно 31,3% и 25,0%. Значения аналогичных данных в группе лиц без стоматита существенно не отличались от вышеуказанных показателей (по 23,7%). Единичные случаи у пациентов обеих групп контактов с профессиональными химическими вредностями (полимеры, краски, асбест, тяжелые металлы и т.д.) и лекарственными препаратами также не позволили установить существенных различий между группами ($p>0,05$).

Кроме того, две выделенные группы пациентов (с и без протезных стоматитов) не отличались ($p>0,05$) частотой выявления сопутствующей патологии (таблица 3.5). Отдельные заболевания органов пищеварения регистрировались в группах с частотой не более 18,8%. Были одинаковыми в обеих анализируемых группах показатели удельного веса больных с такими заболеваниями как хронический холецистит (18,8% и 10,5%, $p>0,05$), хронический панкреатит (6,3% и 7,9%, $p>0,05$), хронический гастрит (0,0% и 10,5%, $p>0,05$).

Не было установлено связи между развитием протезного стоматита и наличием у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний ($p>0,05$). Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и вегетососудистая дистония сочетались с протезным стоматитом в 12,5%, 18,8% и 6,3% случаев соответственно, а в группе лиц без осложнения после протезирования акриловыми конструкциями вышеуказанная патология регистрировалась в 2,6%, 10,5% и 5,3% случаев соответственно ($p>0,05$).

Таблица 3.5 - Сопутствующая патология у пациентов, у которых развился стоматит спустя 1 месяц после установления частичных съемных протезов из акрила

Сопутствующая патология	Частота регистрации сопутствующей патологии у пациентов:				Р
	с протезным стоматитом (n=16)		без протезного стоматита (n=38)		
	Количество	%	Количество	%	
Хронический холецистит	3	18,8	4	10,5	0,706
Хронический панкреатит	1	6,3	3	7,9	0,721
Хронический гастрит	0	0,0	4	10,5	0,436
Ишемическая болезнь сердца	2	12,5	1	2,6	0,427
Гипертоническая болезнь	3	18,8	4	10,5	0,706
Вегетососудистая дистония	1	6,3	2	5,3	0,614
Хронический тиреоидит, гипотиреоз	2	12,5	1	2,6	0,427
Ревматические заболевания	1	6,3	2	5,3	0,614
Остеохондроз	3	18,8	7	18,4	0,723
Аллергические заболевания у пациента	8	50,0	7	18,4	0,042
Аллергические заболевания у близких родственников (мать, отец)	4	25,0	5	13,2	0,506

На риск развития протезного стоматита не было выявлено влияния имеющейся у пациентов патологии костно-мышечной системы, заболеваний щитовидной железы, ревматических заболеваний. Так, среди пациентов со стоматитом остеохондроз регистрировался в 18,8 % случаев (в группе сравнения – 18,4%, $p>0,05$), хронический тиреоидит и гипотиреоз – в 12,5% случаев (в группе

сравнения – 2,6%, $p>0,05$), ревматические заболевания – в 6,3% случаев (в группе сравнения – 5,3%, $p>0,05$).

Вместе с тем, необходимо отметить, что среди больных, ответивших на протезы из акрила развитием стоматита, положительный аллергологический анамнез имели 8 пациентов (8 из 16 – 50,0%), тогда как среди остальных – всего лишь 7 (7 из 38 – 18,4%). Различие частот вышеуказанного показателя в двух группах имело достоверный уровень ($p=0,042$). Однако, такой показатель анамнеза как «Аллергические заболевания у близких родственников (мать, отец)» существенно не отличался в группах лиц с наличием и без стоматита и был положительным соответственно в 25,0% и 13,2% случаев ($p>0,05$).

Таким образом, при анализе результатов обследования пациентов, получивших съемные частичные протезы из акрилового полимера, установлено наличие признаков стоматита через 1 месяц после протезирования у 29,6% пациентов. Причем, в 75,0% случаев первые признаки стоматита стали регистрироваться, начиная с 7-15 дня после установки протеза. Следует отметить, что на риск развития протезного стоматита на акриловые конструкции существенно не влияли ($p>0,05$) выявленные до протезирования нарушения стоматологического здоровья (зубные отложения, кровоточивость десен и т.д.), вредные привычки (курение, алкоголь), профессиональные вредности (контакты с полимерами, лекарственными препаратами и т.д.), выявленные у пациентов сопутствующие заболевания органов пищеварения, сердечно-сосудистой, костно-мышечной и эндокринной систем, ревматические заболевания.

Единственным предиктором развития протезного стоматита на акриловые конструкции из всех изученных клинико-анамнестических факторов был положительный у пациентов аллергологический анамнез ($p=0,042$).

На третьем этапе математической обработки результатов исследования аналогичным образом была изучена также клинико-анамнестическая характеристика протезных стоматитов и у пациентов, которым были установлены протезы из полиоксиметилена. Результаты анализа показали, что из 50 пациентов

признаки протезного стоматита через 1 месяц наблюдения были зарегистрированы у пяти лиц (10,0%). Причем, частота развития стоматита при использовании полиоксиметилена была значительно ниже аналогичного показателя в группе лиц, получивших акриловые протезы – 10,0% против 29,6%, $p=0,025$ (рисунок 3.2).

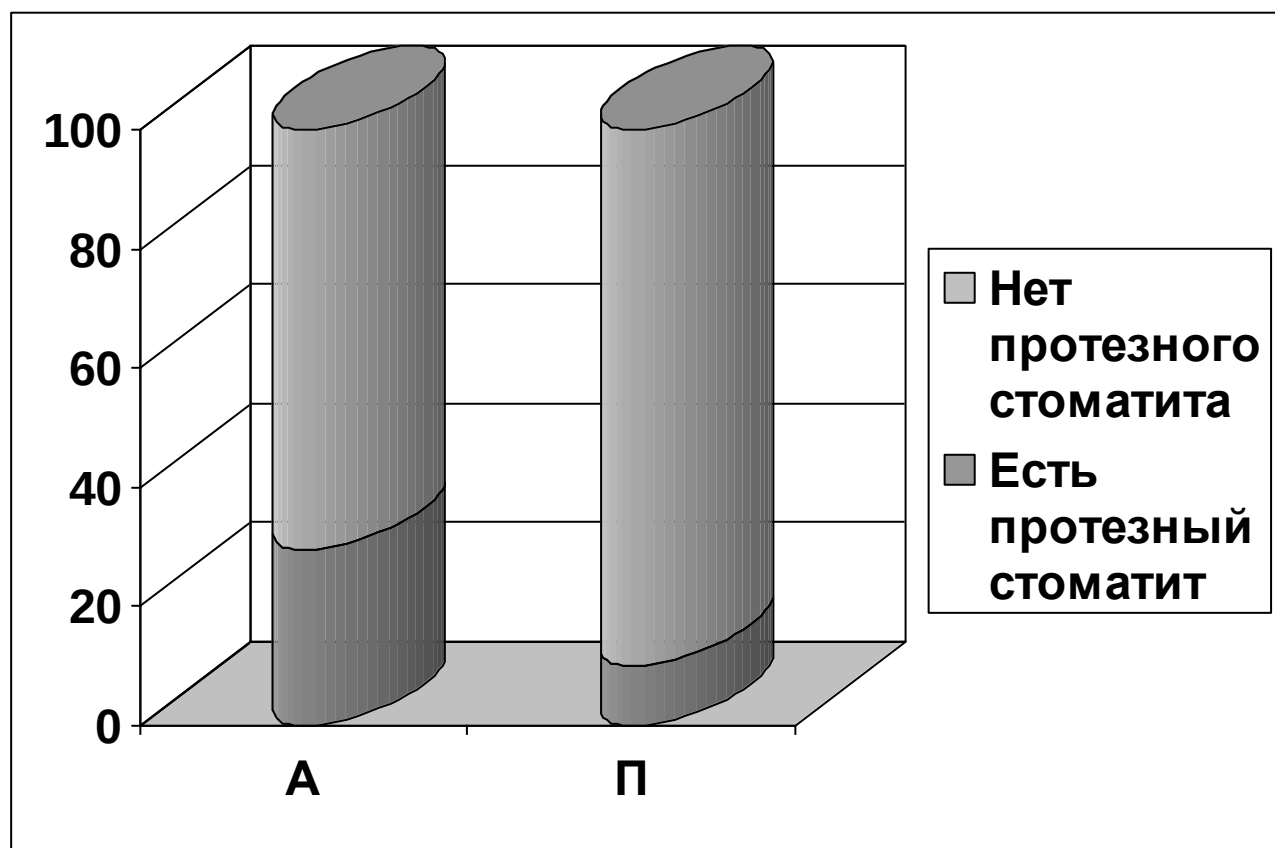


Рисунок 3.2 - Частота (%) развития протезного стоматита у пациентов через 1 месяц после установки частичных съемных протезов, изготовленных из акрилового полимера (А, n=54) и полиоксиметилена (П, n=50)

У всех вышеуказанных пяти пациентов подтверждением наличия воспалительного процесса в полости рта через 1 месяц после применения протеза из полиоксиметилена были признаки гиперемии и отека слизистых рта, а также жалобы на болезненные ощущения, чувство жжения и покалывания в полости рта (таблица 3.6). Кроме того, у двух лиц отмечались сухость рта, нарушение чувствительности и изменение вкусовых ощущений.

Таблица 3.6 - Характеристика клинических проявлений стоматита у пациентов (n=5) через 1 месяц после протезирования частичными съемными конструкциями из полиоксиметилена

Клинические симптомы	Частота встречаемости симптомов у пациентов с протезным стоматитом	
	Абс.	%
Дискомфорт в полости рта, болезненные ощущения	5	100,0
Чувство жжения и покалывания слизистой полости рта	5	100,0
Гиперемия и отек слизистых рта	5	100,0
Нарушение чувствительности слизистой полости рта, изменение вкуса	2	40,0
Сухость слизистой полости рта	2	40,0

Вышеуказанные симптомы стоматита на протезы из полиоксиметилена начали появляться с 9-го по 16 день после протезирования (рисунок 3.3). По одному пациенту указали на возникновение симптомов стоматита на 7-9, 13-15 и 16-18 дни после начала использования частичного съемного протеза. У двух пациентов стоматит развился на 10-й и 12-й день соответственно.

Следует отметить, что развитие стоматита на протезы из полиоксиметилена не имело существенных связей ($p>0,05$) с изученными клинико-анамнестическими факторами – наличием у пациентов зубных отложений, гиперемии, отечности, высыпаний на слизистой рта, кровоточивости десен, вредных привычек (курение, прием алкоголя), контактов на работе с химическими вредностями, лекарственными препаратами (таблица 3.7).

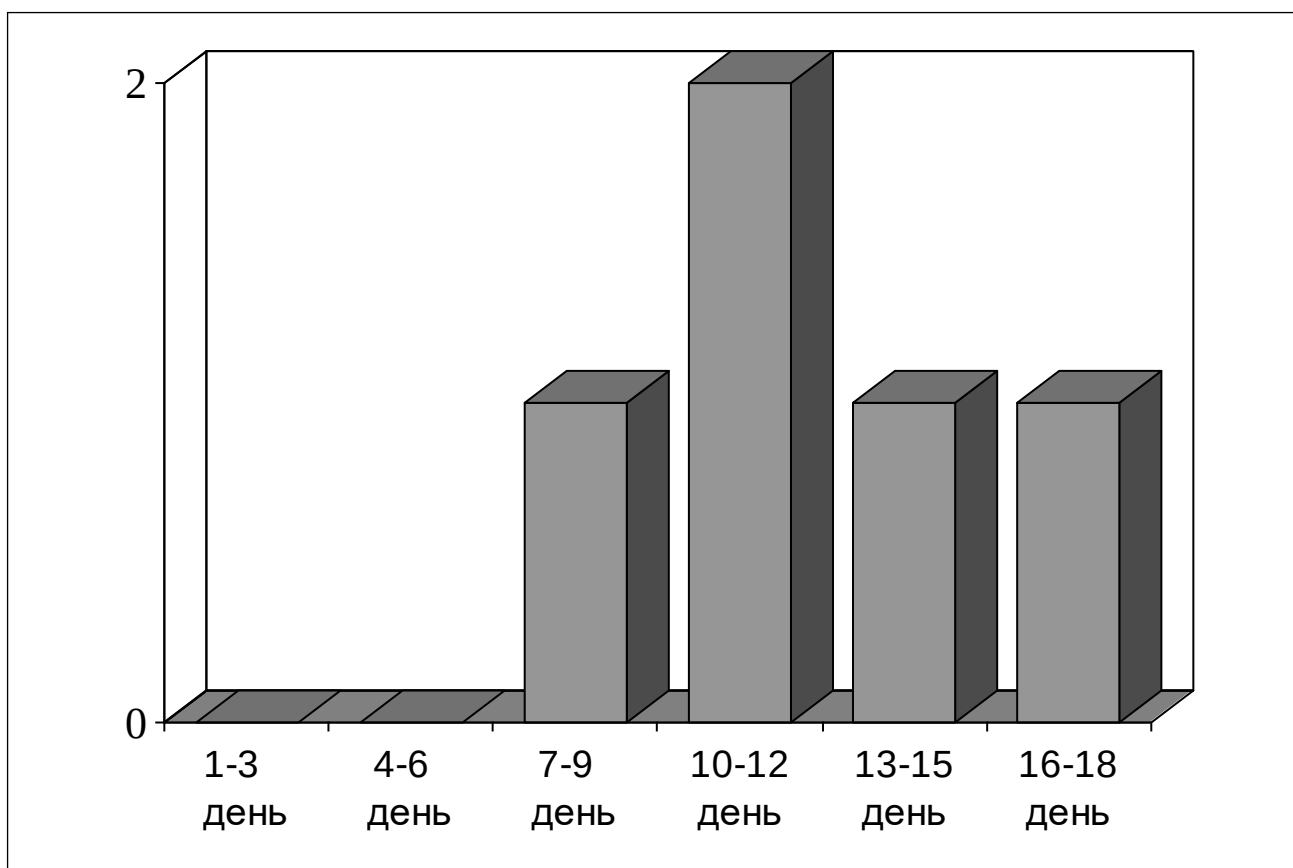


Рисунок 3.3 - Распределение пациентов (n=5) с протезным стоматитом в зависимости от срока появления симптомов после установки частичных съемных протезов из полиоксиметилена

Примечание: по оси ординат – количество пациентов со стоматитом, по оси абсцисс – день появления стоматита после установки протеза

Наряду с этим не было установлено ассоциаций ($p > 0,05$) между протезным стоматитом и имеющимися у пациентов хроническими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (холецистит, панкреатит, гастрит), сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, вегетососудистая дистония), щитовидной железы (хронический тиреоидит, гипотиреоз), ревматическими заболеваниями и остеохондрозом (таблица 3.8).

Отсутствовала также и связь ($p > 0,05$) стоматита, развившегося через 1 месяц после установки протезов из полиоксиметилена, с наличием аллергической патологии как у самих пациентов, так и у их ближайших родственников.

Таблица 3.7 - Клинико-анамнестическая характеристика полости рта, вредные привычки и профессиональные вредности у пациентов, у которых через 1 месяц после установки частичных съемных протезов из полиоксиметилена развился стоматит

Показатели	Частота регистрации (абс. и %) клинико-анамнестических показателей у пациентов:		Р
	с протезным стоматитом (n=5)	без протезного стоматита (n=45)	
Наличие зубных отложений	1 (20,0%)	12 (26,7%)	0,831
Гиперемия, отечность и высыпания на слизистой рта	1 (20,0%)	3 (6,7%)	0,863
Наличие кровоточивости десен	1 (20,0%)	9 (20,0%)	0,556
Курение (в количестве более 5 сигарет в день)	2 (40,0%)	12 (26,7%)	0,918
Прием алкоголя (в количестве более 20 грамм спирта в неделю)	1 (20,0%)	9 (20,0%)	0,556
Наличие профессиональных химических вредностей (контакты с полимерами, красками, асбестом, тяжелыми металлами и т.д.)	1 (20,0%)	1 (2,2%)	0,471
Наличие контактов с лекарственными препаратами (фармацевты, провизоры)	1 (20,0%)	1 (2,2%)	0,471

Таблица 3.8 - Сопутствующая патология у пациентов, у которых развился стоматит спустя 1 месяц после установления частичных съемных протезов из полиоксиметилена

Сопутствующая патология	Частота регистрации (абс. и %) сопутствующей патологии у пациентов:		Р
	с протезным стоматитом (n=5)	без протезного стоматита (n=45)	
Хронический холецистит	1 (20,0%)	8 (17,8%)	0,624
Хронический панкреатит	1 (20,0%)	2 (4,4%)	0,692
Хронический гастрит	1 (20,0%)	4 (8,9%)	1,000
Ишемическая болезнь сердца	1 (20,0%)	4 (8,9%)	1,000
Гипертоническая болезнь	1 (20,0%)	7 (15,6%)	0,701
Вегетососудистая дистония	1 (20,0%)	2 (4,4%)	0,692
Хронический тиреоидит, гипотиреоз	1 (20,0%)	4 (8,9%)	1,000
Ревматические заболевания	1 (20,0%)	1 (2,2%)	0,471
Остеохондроз	2 (40,0%)	10 (22,25)	0,741
Аллергические заболевания у пациента	3 (60,0%)	12 (26,7%)	0,304
Аллергические заболевания у близких родственников (мать, отец)	2 (40,0%)	6 (13,3%)	0,369

Таким образом, выполненные исследования двух равнозначных по клинико-анамнестическим характеристикам групп пациентов позволили установить, что клинические проявления стоматита через 1 месяц после протезирования значительно чаще регистрируются у пациентов при установке протезов из акрила,

чем при использовании полиоксиметилена (в 29,6% случаев против 10,0%, $p=0,025$).

В 75,0% случаев первые признаки стоматита (дискомфорт в полости рта, чувство жжения, покалывания, сухости слизистой полости рта, гиперемия и отек слизистых, нарушение чувствительности, изменение вкусовых ощущений и т.д.) на акриловые протезы развиваются с 7-15 дня после установки протеза.

При протезных стоматитах на конструкции из полиоксиметилена первые симптомы стоматита появляются в сроки от 9-го по 16 день после протезирования.

Необходимо отметить, что развитие протезного стоматита на акриловые конструкции имеет ассоциацию с положительным аллергологическим анамнезом у ортопедических пациентов ($p=0,042$).

Полученные результаты необходимо учитывать при прогнозировании развития протезных стоматитов и использовать для разработки индивидуальных схем лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения осложнений после протезирования частичными съемными протезами.

РАЗДЕЛ 4

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРОТЕЗНОГО СТОМАТИТА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИНАМИКЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ СЪЕМНЫМИ ЗУБНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ИЗ АКРИЛА И ПОЛИОКСИМЕТИЛЕНА

4.1. Иммунологические факторы риска развития стоматита при использовании протезов из акрила и полиоксиметилена

С целью исследования роли иммунологических факторов в развитии протезного стоматита была изучена связь исходных иммунологических показателей сыворотки крови и ротовой жидкости с наличием признаков воспаления слизистых полости рта через 1 месяц после протезирования. Анализ результатов производился отдельно в двух группах пациентов, выделенных в зависимости от используемого материала для протезирования. Первую группу составили 54 пациента, которым были установлены акриловые протезы, а вторую – 50 лиц, для которых были изготовлены протезы из полиоксиметилена.

Сравнительный анализ уровней иммунологических факторов у пациентов двух вышеуказанных групп представлен в таблицах 4.1 и 4.2. Выполненный анализ показал отсутствие различий между двумя группами по изученным до протезирования показателям сыворотки крови и ротовой жидкости. Две группы пациентов, которым применили частичные съемные протезы из акрила ($n=54$) и полиоксиметилена ($n=50$), до оказания ортопедической помощи не отличались сывороточными показателями исследованных иммунологических маркеров.

Показатели медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3) провоспалительного цитокина TNF- α в сыворотке крови и ротовой жидкости в обеих группах существенно ($p>0,05$) не отличались между собой и определялись на уровне 0,0 (0,0-0,0) пг/мл.

Таблица 4.1 - Исходные уровни иммунологических факторов сыворотки крови у пациентов, которые были отобраны для установки частичных съемных протезов из акрила и полиоксиметилена

Показатели сыворотки крови	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов, которым устанавливались:		Р
	акриловые протезы (n=54)	протезы из полиоксиметилена (n=50)	
TNF- α , пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,985
IL-4, пг/мл	2,50 (1,10-4,40)	2,45 (1,30-4,20)	0,907
IgG ₄ , г/л	0,58 (0,40-0,81)	0,64 (0,40-0,87)	0,587
sIgA, мг/л	3,01 (2,02-3,64)	2,83 (2,12-3,47)	0,630
IgE общий, нг/л	141,8 (58,3-266,4)	131,3 (31,6-257,7)	0,412
IgE специф. к акрилу, МЕ/мл	0,27 (0,21-0,33)	0,26 (0,22-0,31)	0,698
IgG специф. к акрилу, мкг/мл	0,35 (0,21-0,48)	0,32 (0,15-0,72)	0,232

Значения IL-4 у пациентов до протезирования акриловыми протезами составили в сыворотке крови и ротовой жидкости соответственно 2,50 (1,10-4,40) пг/мл и 1,40 (0,0-2,70) пг/мл, а протезами из полиоксиметилена – соответственно 2,45 (1,30-4,20) пг/мл и 1,50 (0,0-3,20) пг/мл ($p>0,05$).

Таблица 4.2 - Исходные уровни иммунологических факторов ротовой жидкости у пациентов, которые были отобраны для установки частичных съемных протезов из акрила и полиоксиметилена

Показатели ротовой жидкости	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов, которым устанавливались:		Р
	акриловые протезы (n=54)	протезы из полиоксиметилена (n=50)	
TNF- α , пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,900
IL-4, пг/мл	1,40 (0,0-2,70)	1,50 (0,0-3,20)	0,641
sIgA, мг/л	210,9 (139,2-251,5)	218,5 (147,2-253,8)	0,585

Пациенты, которым изготавливались съемные протезы из акрила и полиоксиметилена, не отличались и концентрациями sIgA как в сыворотке крови (3,01 (2,02-3,64) мг/л и 2,83 (2,12-3,47) мг/л соответственно, $p=0,630$), так и в ротовой жидкости (210,9 (139,2-251,5) мг/л и 218,5 (147,2-253,8) мг/л соответственно, $p=0,585$).

Две группы больных также были равнозначными по показателям общих и специфических аллергологических тестов ($p>0,05$).

Так, у контингента лиц, которые были отобраны для установки акриловых протезов, сывороточные концентрации IgG₄, IgE общего, специфических к вышеуказанному полимеру антител классов IgE и IgG составили соответственно 0,58 (0,40-0,81) г/л, 141,8 (58,3-266,4) нг/л, 0,27 (0,21-0,33) МЕ/мл и 0,35 (0,21-0,48) мкг/мл. Аналогичные иммунологические маркеры сыворотки крови в группе пациентов, которым были предложены съемные протезы из полиоксиметилена,

соответствовали значениям 0,64 (0,40-0,87) г/л (IgG₄), 131,3 (31,6-257,7) нг/л (IgE общий), 0,26 (0,22-0,31) МЕ/мл (специфические к акрилу антитела класса IgE) и 0,32 (0,15-0,72) мкг/мл (специфические к акрилу антитела класса IgG).

На следующем этапе анализа данных каждая из вышеуказанных двух групп была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия признаков протезного стоматита через 1 месяц после установки протеза.

Среди пациентов, получивших съемные протезы из акрила, была выделена подгруппа лиц, у которых через 1 месяц после протезирования развился протезный стоматит (n=16). В качестве контрольных показателей служили данные пациентов, не имевших признаков стоматита в указанный срок (n=38). Сравнительная оценка больных двух подгрупп производилась по исходным показателям изученных иммунных факторов, т.е. установленным до выполнения ортопедических манипуляций.

Результаты выполненной математической обработки результатов исследования пациентов, которым выполнялось протезирование акриловыми конструкциями, представлены в таблице 4.3 и таблице 4.4.

Установлено, что развитие стоматита сочеталось у обследованных лиц с повышенными в 2,5 раза исходными уровнями в сыворотке крови IL-4 (4,35 (2,70-6,45) пг/мл против 1,75 (0,80-4,10) пг/мл в контроле, $p=0,007$) и в 2,1 раза – IgE общего (254,4 (101,0-584,2) нг/мл против 119,8 (44,3-201,0) нг/мл в контроле, $p=0,031$).

По другим же иммунным факторам сыворотки крови две подгруппы стоматологических больных (с и без стоматита) существенно не различались между собой ($p>0,05$). Так, у пациентов с признаками стоматита и у лиц без осложнения (контрольная группа) после установки акриловых протезов значения медианы и интерквартильного размаха концентраций TNF- α составили соответственно 0 (0,0-0,0) пг/мл и 0 (0,0-0,0) пг/мл соответственно ($p=0,686$), IgG₄

Таблица 4.3 - Результаты лабораторных исследований сыворотки крови у пациентов перед установкой акриловых протезов, у которых через 1 месяц после протезирования отмечались проявления протезного стоматита

Показатели сыворотки крови	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
	с протезным стоматитом (n=16)	без протезного стоматита (n=38)	
TNF- α , пг/мл	0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,686
IL-4, пг/мл	4,35 (2,70-6,45)	1,75 (0,80-4,10)	0,007
IgG ₄ , г/л	0,69 (0,44-0,89)	0,58 (0,40-0,78)	0,426
sIgA, мг/л	2,51 (1,93-3,18)	3,04 (2,07-3,86)	0,167
IgE общий, нг/л	254,4 (101,0-584,2)	119,8 (44,3-201,0)	0,031
IgE специф. к акрилу, МЕ/мл	0,325 (0,195-0,365)	0,26 (0,21-0,31)	0,118
IgG специф. к акрилу, мкг/мл	0,30 (0,21-0,49)	0,35 (0,24-0,45)	0,835

– 0,69 (0,44-0,89) г/л и 0,58 (0,40-0,78) г/л соответственно (p=0,426), sIgA – 2,51 (1,93-3,18) мг/л и 3,04 (2,07-3,86) мг/л соответственно (p=0,167), анти-акриловых антител класса IgE – 0,325 (0,195-0,365) МЕ/мл и 0,26 (0,21-0,31) МЕ/мл соответственно (p=0,118), анти-акриловых антител класса IgG – 0,30 (0,21-0,49) мкг/мл и 0,35 (0,24-0,45) мкг/мл соответственно (p=0,835).

Таблица 4.4 - Результаты лабораторных исследований ротовой жидкости у пациентов перед установкой акриловых протезов, у которых через 1 месяц после протезирования отмечались проявления протезного стоматита

Показатели ротовой жидкости	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
	с протезным стоматитом (n=16)	без протезного стоматита (n=38)	
TNF- α , пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,434
IL-4, пг/мл	1,85 (0,9-3,1)	1,30 (0,0-2,30)	0,201
sIgA, мг/л	208,2 (143,7-244,7)	213,7 (135,7-251,5)	0,925

Результаты исследования ротовой жидкости у пациентов с развившимся стоматитом также существенно не отличались от значений контрольной группы. В двух выделенных подгруппах стоматологических больных (с и без стоматита) показатели в ротовой жидкости TNF- α определялись на уровнях 0,0 (0,0-0,0) пг/мл и 0,0 (0,0-0,0) пг/мл соответственно ($p=0,434$), а IL-4 и sIgA составили соответственно 1,85 (0,9-3,1) пг/мл и 1,30 (0,0-2,30) пг/мл ($p=0,201$), 208,2 (143,7-244,7) мг/л и 213,7 (135,7-251,5) мг/л ($p=0,925$).

Наряду с анализом показателей медианы и интерквартильного размаха полученных результатов был произведен и корреляционный анализ между изученными показателями (таблица 4.5). Развитие стоматита на акриловые пластмассы имело положительные ассоциации ($p<0,05$) с установленными перед протезированием концентрациями в сыворотке крови пациентов IL-4 ($\tau=0,31$), IgE общего ($\tau=0,24$). Наряду с этим были обнаружены корреляции между значениями IL-4 в сыворотке крови и ротовой жидкости ($\tau=0,23$). Кроме того, среди

показателей ротовой жидкости установлены связи TNF- α с IL-4 ($\tau=0,23$) и sIgA ($\tau=-0,24$).

Таблица 4.5 - Коэффициенты корреляции Кендалла между показателями иммунных факторов сыворотки крови и ротовой жидкости и развитием стоматита у пациентов через 1 месяц после установления протеза из акрила

Показатели	Наличие стоматита через 1 мес. после протезирования	IL-4 сыворотки крови	TNF- α ротовой жидкости
TNF- α сыворотки крови	-	-	-
IL-4 сыворотки крови	0,31	-	-
IgG ₄ сыворотки крови	-	-	-
sIgA сыворотки крови	-	-	-
IgE общий сыворотки крови	0,24	-	-
Специфические IgE-антитела к акрилу в сыворотке крови	-	-	-
Специфические IgG-антитела к акрилу в сыворотке крови	-	-	-
РТМЛ с метилметакрилатом, индекс	-	-	-
TNF- α ротовой жидкости	-	-	-
IL-4 ротовой жидкости	-	0,23	0,23
sIgA ротовой жидкости	-	-	-0,24

Результаты анализа исходных значений иммунологических показателей у пациентов, которым устанавливались протезы из полиоксиметилена, представлены в таблице 4.6 и таблице 4.7. Полученные данные свидетельствуют о том, что лица, которые имели через 1 месяц после протезирования симптомы

Таблица 4.6 - Результаты лабораторных исследований сыворотки крови у пациентов перед установкой протезов из полиоксиметилена, у которых через 1 месяц после протезирования отмечались проявления протезного стоматита

Показатели сыворотки крови	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
	с протезным стоматитом (n=5)	без протезного стоматита (n=45)	
TNF- α , пг/мл	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,247
IL-4, пг/мл	4,20 (1,80-4,80)	2,40 (1,30-3,60)	0,539
IgG ₄ , г/л	0,80 (0,64-0,87)	0,60 (0,39-0,84)	0,365
sIgA, мг/л	2,42 (2,20-2,74)	2,92 (2,12-3,54)	0,316
IgE общий, нг/л	202,5 (189,9-366,9)	95,4 (30,7-218,6)	0,068
IgE специф. к акрилу, МЕ/мл	0,29 (0,22-0,43)	0,26 (0,22-0,31)	0,476
IgG специф. к акрилу, мкг/мл	0,72 (0,11-0,83)	0,32 (0,21-0,71)	0,783

стоматита, существенно не отличались от остальных пациентов сывороточными показателями TNF- α , IL-4, IgG₄, sIgA, специфических к акрилу антител классов IgE и IgG ($p>0,05$). Не было выявлено существенных особенностей у вышеуказанных лиц и по уровням TNF- α , IL-4 и sIgA в ротовой жидкости ($p>0,05$). Вместе с тем необходимо отметить, что пациенты с признаками протезного стоматита, до оказания им ортопедической помощи характеризовались

Таблица 4.7 - Результаты лабораторных исследований ротовой жидкости у пациентов перед установкой протезов из полиоксиметилена, у которых через 1 месяц после протезирования отмечались проявления протезного стоматита

Показатели ротовой жидкости	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
	с протезным стоматитом (n=5)	без протезного стоматита (n=45)	
TNF- α , пг/мл	0,0 (0,0-0,70)	0,0 (0,0-0,0)	0,218
IL-4, пг/мл	1,60 (1,20-2,50)	1,40 (0,0-3,20)	0,792
sIgA, мг/л	125,0 (123,1-218,9)	221,5 (171,9-253,8)	0,160

близкой к статистической значимости тенденцией к более высоким концентрациям в сыворотке крови общего IgE ($p=0,068$). Причем, корреляционная связь между наличием стоматита и исходными показателями общего IgE достигала достоверного уровня ($\tau=0,22$; $p<0,05$).

Таким образом, установлено, что пациенты, у которых развился стоматит через 1 месяц после установки акриловых протезов, характеризуются исходно повышенными ($p<0,05$) концентрациями в сыворотке крови IL-4 и общего IgE. Аналогичные же исследования, выполненные у лиц, получивших протезы из полиоксиметилена, не позволили выявить иммунологические предикторы протезных стоматитов.

Полученные результаты целесообразно учитывать при прогнозировании развития протезных стоматитов и использовать для разработки индивидуальных схем лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения осложнений после протезирования.

4.2. Динамика иммунологических показателей при протезировании конструкциями из акрила и полиоксиметилена

Для оценки возможного влияния протезирования съёмными конструкциями из акрила и полиоксиметилена на иммунологические факторы и для подтверждения роли выявленных и ранее описанных иммунологических предикторов в развитии протезного стоматита было выполнено исследование иммунологических показателей сыворотки крови и ротовой жидкости в динамике лечения – до протезирования и спустя 1 месяц после установки протезов.

На первом этапе исследования анализ данных выполнялся в общих группах пациентов, которым устанавливались протезы из акрила (n=54) и полиоксиметилена (n=50).

Результаты исследования показали, что в группе лиц, которым были установлены протезы из полиоксиметилена, не было выявлено изменений в динамике лечения всех изученных маркеров как сыворотки крови, так и ротовой жидкости (таблица 4.8, таблица 4.9, таблица 4.10).

До и через 1 месяц после протезирования зубными конструкциями из полиоксиметилена не было установлено изменений сывороточных показателей таких иммунологических маркеров как TNF- α , IL-4, IgG₄, sIgA, IgE общий ($p>0,05$). Не было установлено нарушений в динамике наблюдения и по содержанию TNF- α , IL-4 и sIgA в ротовой жидкости ($p>0,05$).

Тестирование пациентов на наличие сенсибилизации к акрилу также не показало достоверных изменений к концу 1-го месяца после протезирования уровней специфических к вышеуказанному полимеру антител классов IgE и IgG ($p>0,05$).

Существенных изменений большинства вышеуказанных показателей не было установлено и среди пациентов с акриловыми протезами. Исключение составили лишь результаты определения специфических к акрилу антител класса

Таблица 4.8 - Сывороточные показатели общей иммунологической реактивности у пациентов до и спустя 1 месяц после протезирования в зависимости от материала, использованного для изготовления протеза

Показатели сыворотки крови	Срок обследования	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов, которым устанавливались:	
		акриловые протезы (n=54)	протезы из полиоксиметилена (n=50)
TNF- α , пг/мл	До	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
	Через 1 мес.	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
IL-4, пг/мл	До	2,50 (1,10-4,40)	2,45 (1,30-4,20)
	Через 1 мес.	3,20 (1,40-5,50)	2,50 (1,20-4,20)
IgG ₄ , г/л	До	0,58 (0,40-0,81)	0,64 (0,40-0,87)
	Через 1 мес.	0,63 (0,43-0,79)	0,48 (0,31-0,78)
sIgA, мг/л	До	3,01 (2,02-3,64)	2,83 (2,12-3,47)
	Через 1 мес.	2,84 (2,09-4,04)	2,65 (2,08-3,16)
IgE общий, нг/л	До	141,8 (58,3-266,4)	131,3 (31,6-257,7)
	Через 1 мес.	164,8 (99,7-380,0)	126,6 (80,4-284,4)

Таблица 4.9 - Сывороточные показатели специфической иммунологической реактивности у пациентов до и спустя 1 месяц после протезирования в зависимости от материала, использованного для изготовления протеза

Показатели сыворотки крови	Срок обследования	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов, которым устанавливались:	
		акриловые протезы (n=54)	протезы из полиоксиметилена (n=50)
IgE специф. к акрилу, МЕ/мл	До	0,27 (0,21-0,33)	0,26 (0,22-0,31)
	Через 1 мес.	0,31 (0,18-0,51) *	0,27 (0,21-0,34)
IgG специф. к акрилу, мкг/мл	До	0,35 (0,21-0,48)	0,32 (0,15-0,72)
	Через 1 мес.	0,31 (0,17-0,44)	0,33 (0,23-0,54)
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении результатов в динамике наблюдения (до и через 1 мес. после протезирования).			

IgE в сыворотке крови и IL-4 в ротовой жидкости. По вышеуказанным двум иммунологическим факторам установлена динамика увеличения ($p < 0,05$) при сравнении результатов исследования до и через 1 месяц после установки протезов из акрила.

На втором этапе математической обработки полученных данных динамика иммунологических показателей оценивалась в зависимости от наличия/отсутствия у пациентов протезного стоматита. Среди пациентов, получивших протезы из акрила, было выделено 2 подгруппы лиц. Первую подгруппу составили 16

Таблица 4.10 - Показатели ротовой жидкости у пациентов до и спустя 1 месяц после протезирования в зависимости от материала, использованного для изготовления протеза

Показатели ротовой жидкости	Срок обследования	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов, которым устанавливались:	
		акриловые протезы (n=54)	протезы из полиоксиметилена (n=50)
TNF- α , пг/мл	До	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
	Через 1 мес.	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)
IL-4, пг/мл	До	1,40 (0,0-2,70)	1,50 (0,0-3,20)
	Через 1 мес.	1,95 * (0,80-2,80)	1,65 (0,0-4,70)
sIgA, мг/л	До	210,9 (139,2-251,5)	218,5 (147,2-253,8)
	Через 1 мес.	209,6 (143,0-311,0)	198,2 (158,8-240,7)
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении результатов в динамике наблюдения (до и через 1 мес. после протезирования).			

пациентов, у которых через 1 месяц после протезирования были выявлены симптомы стоматита (дискомфорт в полости рта, наличие гиперемии и отека слизистых рта и т.д.). В качестве сравнения были использованы результаты обследования остальных 38 пациентов (вторая подгруппа), которые не имели признаков осложнения.

Статистическая обработка полученных данных показала (таблица 4.11 и

таблица 4.12), что ранее описанные в разделе 4.1 увеличенные на начало лечения уровни IL-4 и IgE общего у пациентов с развившимся на акриловые протезы стоматитом, оставались повышенными и через 1 месяц после протезирования ($p=0,04$ и $p=0,01$ соответственно). При этом в обеих выделенных подгруппах обследованных лиц содержание в сыворотке крови и IL-4, и IgE общего в динамике наблюдения существенных изменений не претерпевало ($p>0,05$).

Кроме того, наличие у пациентов стоматита сочеталось с повышенными уровнями специфических антиакриловых антител класса IgE ($p=0,04$), хотя до протезирования их уровни соответствовали аналогичным значениям в группе сравнения ($p=0,12$). По всей видимости, это было обусловлено близкой к статистической значимости тенденцией увеличения в динамике лечения сывороточных уровней вышеуказанного специфического маркера в группе больных стоматитом ($p=0,06$).

Наряду с вышеизложенным, необходимо отметить, что по всем остальным изученным показателям сыворотки крови (TNF- α , IgG₄, sIgA, специфические антиакриловые антитела класса IgG) две группы пациентов существенно не различались между собой ($p>0,05$).

Отсутствие различий между группами было установлено и по результатам исследования ротовой жидкости пациентов как до лечения, так и спустя 1 месяц после установки протезов из акрила (таблица 4.13). Однако обращает внимание динамика показателей изученных цитокинов. В группе больных стоматитом установлено нарастание в ротовой жидкости концентраций TNF- α и IL-4 ($p<0,05$).

Аналогичный сравнительный анализ был проведен и среди пациентов, протезирование которым выполнялось конструкциями, изготовленными из полиоксиметилена. Достоверных различий изученных показателей между группами лиц, имеющих протезный стоматит и без осложнений, а также в

Таблица 4.11 - Сывороточные показатели общей иммунологической реактивности у пациентов до и спустя 1 месяц после установки протеза из акрила в зависимости от наличия протезного стоматита

Показатели сыворотки крови	Срок обследования	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
		с протезным стоматитом (n=16)	без протезного стоматита (n=38)	
TNF- α , пг/мл	До	0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,69
	Через 1 мес.	0 (0,0-1,7)	0,0 (0,0-0,0)	0,49
IL-4, пг/мл	До	4,35 (2,70-6,45)	1,75 (0,80-4,10)	0,01
	Через 1 мес.	4,30 (3,20-5,90)	2,20 (0,20-5,30)	0,04
IgG ₄ , г/л	До	0,69 (0,44-0,89)	0,58 (0,40-0,78)	0,43
	Через 1 мес.	0,71 (0,60-0,84)	0,58 (0,41-0,79)	0,24
sIgA, мг/л	До	2,51 (1,93-3,18)	3,04 (2,07-3,86)	0,17
	Через 1 мес.	3,08 (2,24-3,59)	2,80 (2,08-4,12)	0,58
IgE общий, нг/л	До	254,4 (101,0-584,2)	119,8 (44,3-201,0)	0,03
	Через 1 мес.	264,0 (164,1-655,6)	141,8 (76,3-210,1)	0,01

Таблица 4.12 - Сывороточные показатели специфической иммунологической реактивности у пациентов до и спустя 1 месяц после установки протеза из акрила в зависимости от наличия протезного стоматита

Показатели сыворотки крови	Срок обследования	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
		с протезным стоматитом (n=16)	без протезного стоматита (n=38)	
IgE специф. к акрилу, МЕ/мл	До	0,33 (0,20-0,37)	0,26 (0,21-0,31)	0,12
	Через 1 мес.	0,37 (0,28-0,84)	0,28 (0,17-0,48)	0,04
IgG специф. к акрилу, мкг/мл	До	0,30 (0,21-0,49)	0,35 (0,24-0,45)	0,84
	Через 1 мес.	0,33 (0,18-0,45)	0,31 (0,16-0,42)	0,85

динамике наблюдения установлено не было (таблица 4.14, таблица 4.15 и таблица 4.16). Вместе с тем необходимо отметить сохранение близкой к статистической значимости тенденции к более высоким уровням IgE общего после протезирования у больных с признаками стоматита ($p=0,059$). Кроме того, у данных лиц также выявлена тенденция к более низким показателям sIgA в сыворотке крови ($p=0,084$).

Таким образом, выполненными исследованиями установлено, что развитие стоматита после установки акриловых протезов сочетается с повышенными ($p<0,05$) концентрациями в сыворотке крови IL-4 и IgE общего как до протезирования, так и спустя 1 месяц после использования протезов. Кроме того,

Таблица 4.13 - Показатели ротовой жидкости у пациентов до и спустя 1 месяц после установки протеза из акрила в зависимости от наличия протезного стоматита

Показатели ротовой жидкости	Срок обследования	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
		с протезным стоматитом (n=16)	без протезного стоматита (n=38)	
TNF- α , пг/мл	До	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,43
	Через 1 мес.	0,0 * (0,0-1,45)	0,0 (0,0-2,80)	0,91
IL-4, пг/мл	До	1,85 (0,9-3,1)	1,30 (0,0-2,30)	0,20
	Через 1 мес.	2,55 * (1,75-3,80)	1,75 (0,60-2,80)	0,15
sIgA, мг/л	До	208,2 (143,7-244,7)	213,7 (135,7-251,5)	0,93
	Через 1 мес.	239,9 (150,4-304,2)	186,4 (134,0-330,7)	0,65
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении результатов в динамике наблюдения (до и через 1 мес. после протезирования).				

после установки протезов из акрила у пациентов, имеющих клинические признаки стоматита, обнаружены увеличенные концентрации антиакриловых антител класса IgE ($p=0,04$), а также динамика нарастания в ротовой жидкости уровней цитокинов TNF- α ($p=0,03$) и IL-4 ($p=0,04$).

Таблица 4.14 - Сывороточные показатели общей иммунологической реактивности у пациентов до и спустя 1 месяц после установки протеза из полиоксиметилена в зависимости от наличия протезного стоматита

Показатели сыворотки крои	Срок обследования	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
		с протезным стоматитом (n=5)	без протезного стоматита (n=45)	
TNF- α , пг/мл	До	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,247
	Через 1 мес.	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,841
IL-4, пг/мл	До	4,20 (1,80-4,80)	2,40 (1,30-3,60)	0,539
	Через 1 мес.	2,90 (2,80-4,40)	2,50 (1,20-4,00)	0,331
IgG ₄ , г/л	До	0,80 (0,64-0,87)	0,60 (0,39-0,84)	0,365
	Через 1 мес.	0,82 (0,52-1,00)	0,47 (0,31-0,76)	0,128
sIgA, мг/л	До	2,42 (2,20-2,74)	2,92 (2,12-3,54)	0,316
	Через 1 мес.	2,01 (1,75-2,08)	2,70 (2,26-3,33)	0,084
IgE общий, нг/л	До	202,5 (189,9-366,9)	95,4 (30,7-218,6)	0,068
	Через 1 мес.	201,6 (162,6-374,8)	113,2 (80,0-179,4)	0,059
	Через 1 мес.	0,34 (0,21-0,49)	0,32 (0,23-0,54)	0,974

Таблица 4.15 - Сывороточные показатели специфической иммунологической реактивности у пациентов до и спустя 1 месяц после установки протеза из полиоксиметилена в зависимости от наличия протезного стоматита

Показатели сыворотки крои	Срок обследования	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
		с протезным стоматитом (n=5)	без протезного стоматита (n=45)	
IgE специф. к акрилу, МЕ/мл	До	0,29 (0,22-0,43)	0,26 (0,22-0,31)	0,476
	Через 1 мес.	0,21 (0,20-0,44)	0,28 (0,23-0,34)	0,987
IgG специф. к акрилу, мкг/мл	До	0,72 (0,11-0,83)	0,32 (0,21-0,71)	0,783
	Через 1 мес.	0,34 (0,21-0,49)	0,32 (0,23-0,54)	0,974

При установке протезов из полиоксиметилена существенных изменений иммунологических маркеров в динамике лечения, в том числе в зависимости от наличия/отсутствия симптомов стоматита, установлено не было ($p > 0,05$).

Полученные результаты целесообразно учитывать при прогнозировании развития протезных стоматитов и использовать для разработки индивидуальных схем лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения осложнений после протезирования.

Таблица 4.16 - Показатели ротовой жидкости у пациентов до и спустя 1 месяц после установки протеза из полиоксиметилена в зависимости от наличия протезного стоматита

Показатели ротовой жидкости	Срок обследования	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) в группах пациентов:		Р
		с протезным стоматитом (n=5)	без протезного стоматита (n=45)	
TNF- α , пг/мл	До	0,0 (0,0-0,7)	0,0 (0,0-0,0)	0,218
	Через 1 мес.	0,0 (0,0-1,4)	0,0 (0,0-0,0)	0,218
IL-4, пг/мл	До	1,60 (1,20-2,50)	1,40 (0,0-3,20)	0,792
	Через 1 мес.	1,60 (0,90-2,20)	1,70 (0,0-4,80)	0,974
sIgA, мг/л	До	125,0 (123,1-218,9)	221,5 (171,9-253,8)	0,160
	Через 1 мес.	201,1 (167,1-221,6)	197,9 (158,8-240,7)	0,910

4.3. Математическая модель для прогноза риска развития стоматита на съемные акриловые протезы

Для создания формулы, предназначенной для расчета риска развития стоматита после установки зубных протезов из акрила, использовался метод бинарной логистической регрессии. Зависимой переменной являлся диагноз протезного стоматита. Отсутствие заболевания обозначалось как «0», а наличие стоматита соответствовало значению «1». В качестве независимых переменных

выступали изученные до протезирования клинико-anamнестические данные и лабораторные показатели.

Пошаговое включение и исключение предикторов позволило отобрать независимые переменные, использование которых дает возможность наиболее эффективно определять риск развития протезного стоматита у пациентов спустя 1 месяц после протезирования. Предсказательная эффективность была наиболее высокой при использовании в качестве предикторов данных аллергологического анамнеза и концентрации IL-4 в сыворотке крови (таблица 4.17).

На основании полученных данных была составлена формула (2) для расчета значения Z:

$$Z = 1,674 \times AA + 0,151 \times IL-4 - 2,078, \text{ где:}$$

AA – аллергологический анамнез (наличие аллергии в анамнезе обозначается цифрой «1», а отсутствие ее – «0»), IL-4 – концентрация IL-4 в сыворотке крови в пг/мл.

Таблица 4.17 - Переменные в уравнении бинарной логистической регрессии для описания вероятности развития протезного стоматита на акриловые протезы

Показатели	Коэффициенты	Среднеквадратические ошибки	P
Аллергологический анамнез	1,674	0,690	0,015
Концентрация IL-4 в сыворотке крови в пг/мл	0,151	0,074	0,041
Константа	-2,078	0,576	<0,001

Полученная модель показала достаточно высокую диагностическую эффективность. Общая доля правильно предсказываемых результатов – 78,4%.

На основании разработанной математической формулы в программе Excel был создан интерактивный калькулятор, включающий два важных в прогностическом аспекте показателя (рисунок 4.1). Для определения риска протезного стоматита в соответствующие 2 ячейки необходимо ввести данные аллергологического анамнеза и концентрации IL-4. После этого будет произведен автоматический расчет вероятности (Р, %) развития у обследуемого пациента осложнения после установки съемного акрилового протеза.

Использование созданного интерактивного калькулятора продемонстрировано на нескольких примерах.

Пример 1.

Женщина П., 46 лет, обратилась с жалобами на затрудненное пережевывание пищи. Объективно: отсутствуют 35, 36, 37, 46, 47 зубы, двусторонний концевой дефект зубного ряда нижней челюсти. После клинического осмотра установлен диагноз – частичная вторичная адентия нижней челюсти, I класс по Кеннеди. Рекомендовано изготовление частичного съемного протеза из акрилового полимера на нижнюю челюсть.

Выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование. У пациентаотягощенный аллергологический анамнез – в течение 17 лет страдает поллинозом на сорные травы. Концентрация IL-4 в сыворотке крови перед протезированием составила 28,4 пг/мл (референсные значения: 0-20 пг/мл).

Вносим результаты изучения аллергологического анамнеза (АА=1) и цитокина (IL-4=28,4) в соответствующие ячейки калькулятора.

При автоматическом подсчете формула для определения значения Z будет иметь следующий вид:

$$Z = 1,674 \times 1 + 0,151 \times 28,4 - 2,078 = 3,88 \quad (2)$$

Интерактивный калькулятор для определения риска развития протезного стоматита на акриловый протез	
АА (аллергологический анамнез, наличие аллергии в анамнезе обозначается цифрой «1», а отсутствие ее – «0»)	0
IL-4 (концентрация IL-4 в сыворотке крови в пг/мл)	4,8
Риск (Р, %) развития стоматита через 1 месяц после установки акрилового протеза	20,5

Рисунок 4.1 - Изображение интерактивного калькулятора для определения риска развития протезного стоматита на акриловый протез.

Калькулятор полученное значение Z (3,88) использует в формулу (1) и дает расчетный показатель вероятности (Р) развития протезного стоматита – 98,0%.

Вывод: наличие аллергического заболевания (поллиноз) и повышенный показатель IL-4 в сыворотке крови (28,4 пг/мл) свидетельствует о высоком риске (Р=98,0%) развития стоматита через 1 месяц после установки акрилового протеза.

Пример 2.

Мужчина С., 59 лет. Обратился с жалобами на эстетический дефект. Объективно: на верхней челюсти отсутствуют 15, 16, 17 и 26 зубы, оставшиеся опорные зубы целостны, не подвижны, с выраженным экватором. Установлен диагноз – частичная вторичная адентия верхней челюсти, II класс по Кеннеди 1

подкласс. Рекомендовано изготовление акрилового частичного съемного протеза на верхнюю челюсть.

При опросе перед протезированием установлено отсутствие аллергического заболевания. При лабораторном исследовании значение IL-4 в сыворотке крови составило 2,0 пг/мл (референсные значения: 0-20 пг/мл).

В итоге формула для расчета Z приобретает следующий вид:

$$Z = 1,674 \times 0 + 0,151 \times 2,0 - 2,078 = -1,78 \quad (2)$$

Рассчитанное значение Z (-1,78) используется в формуле (1). Калькулятор показывает вероятность протезного стоматита – 14,5%.

Вывод: отсутствие аллергической патологии и показатель IL-4 в сыворотке крови в пределах нормы (2,0 пг/мл) свидетельствует о низком риске (P=14,5%) развития стоматита через 1 месяц после установки акрилового протеза.

Пример 3.

Женщина Л., 63 лет, обратилась в клинику ортопедической стоматологии с жалобами на затрудненное пережевывание пищи. Объективно: отсутствуют 15,16, 24,25,26 и 36, 37, 45, 46, 47 зубы, двусторонний включенный дефект зубного ряда верхней челюсти и двусторонний концевой дефект нижнего зубного ряда. Установлен диагноз – частичная вторичная адентия верхней челюсти, III класс по Кеннеди, частичная вторичная адентия нижней челюсти, I класс по Кеннеди. Принято решение установить частичные съемные протезы из акрилового полимера на верхнюю и нижнюю челюсти.

При клиническом обследовании – аллергической патологии нет. Лабораторными исследованиями установлено, что концентрация в сыворотке крови IL-4 составляет 24,0 пг/мл (референсные значения: 0-20 пг/мл).

Используем калькулятор для расчета риска протезного стоматита. Заполняем соответствующие ячейки. Так как аллергологический анамнез отрицательный в 1-ю ячейку вносим значение «0», во 2-ю – 24,0 (уровень IL-4).

Формула для определения значения Z будет иметь следующий вид:

$$Z = 1,674 \times 0 + 0,151 \times 24,0 - 2,078 = 1,55 \quad (2)$$

Калькулятор полученное значение Z (1,55) использует в формулу (1) и дает расчетный показатель вероятности (P) развития протезного стоматита – 82,4%.

Вывод: Отсутствие на момент обследования в анамнезе аллергического заболевания и уровень IL-4 в сыворотке крови 24,0 пг/мл позволяют предположить высокую вероятность (P=82,4%) развития стоматита через 1 месяц после установки акрилового протеза.

Таким образом, математическая модель для расчета риска развития протезного стоматита, созданная при помощи метода бинарной логистической регрессии, включает использование в качестве предикторов данные аллергологического анамнеза и концентраций IL-4 в сыворотке крови. Прогностическая эффективность разработанной математической модели составляет 78,4%. Разработанную математическую модель целесообразно использовать в практической деятельности для прогнозирования развития протезных стоматитов на акриловые конструкции и индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

РАЗДЕЛ 5**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗРАБОТАННОЙ
МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ И АЛГОРИТМА ВЕДЕНИЯ
ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОТЕЗНЫХ
СТОМАТИТОВ НА АКРИЛОВЫЕ КОНСТРУКЦИИ**

Исходя из вышеприведенных результатов и основываясь на разработанной модели для определения прогноза развития протезных стоматитов на акриловые конструкции, был составлен алгоритм ведения пациентов, нуждающихся в установке частичных съемных протезов. Согласно данному алгоритму каждый пациент перед ортопедическим лечением с использованием акриловых протезов проходит клиническое обследование у врача стоматолога, при котором, в том числе, производится оценка его аллергологического анамнеза (рисунок 5.1).

По результатам клинического обследования исключаются противопоказания к ортопедическому лечению и принимается решение о целесообразности и возможности выполнения протезирования. Затем пациент направляется на лабораторное обследование с обязательным определением концентраций в сыворотке крови цитокина IL-4. Данный показатель является важным и необходимым для его использования в математической модели для расчета риска протезных стоматитов. Кроме того, пациенту рекомендуется пройти исследование на сывороточные уровни специфических к акрилу антител класса IgE.

Полученные клинико-анамнестические данные и результаты лабораторного тестирования анализируются врачом. Для каждого пациента рассчитывается вероятность протезного стоматита на акриловые конструкции по формуле (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}),$$

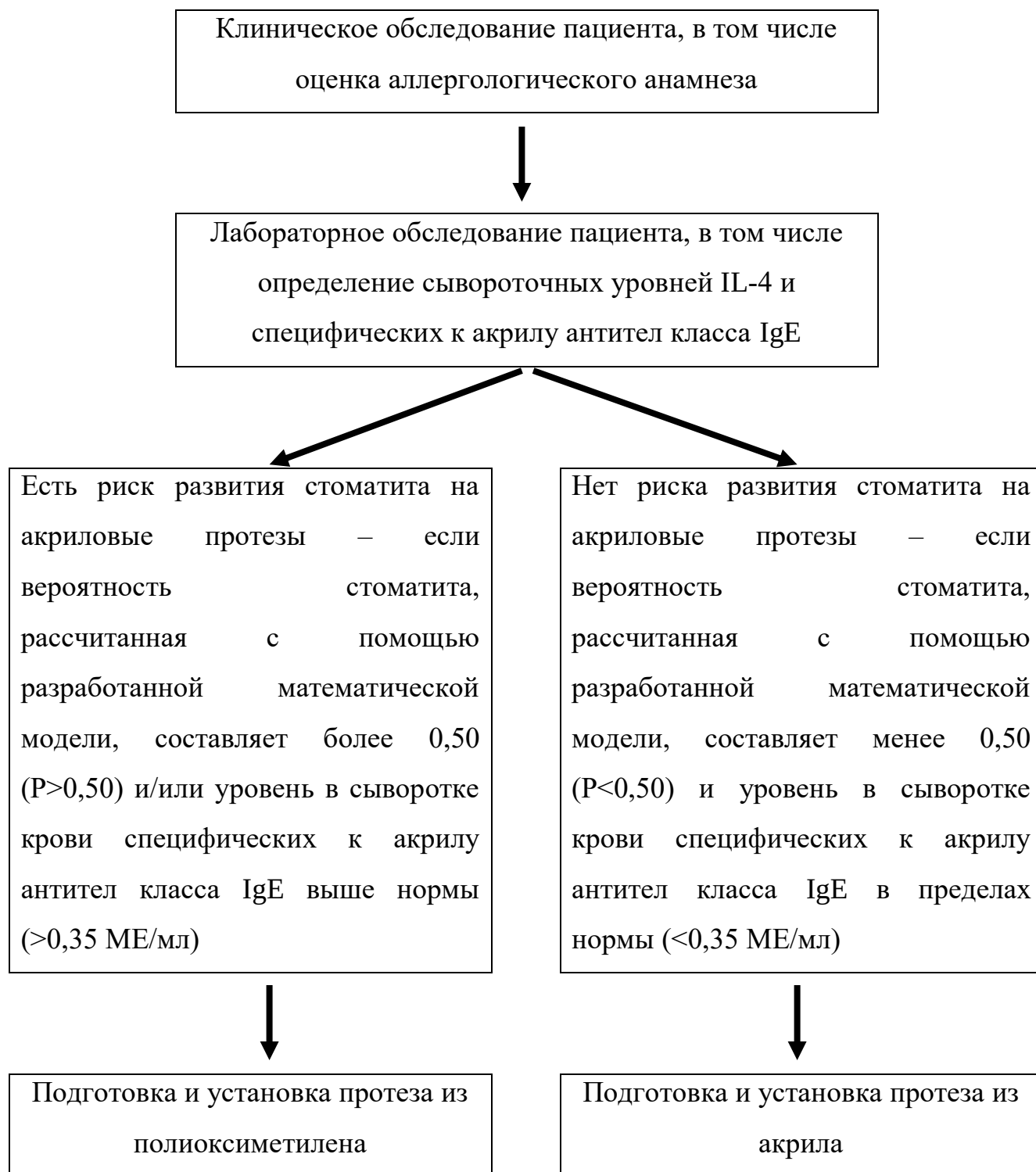


Рисунок 5.1 - Алгоритм выбора материала для изготовления частичных съёмных протезов с целью снижения риска развития протезных стоматитов.

где P – вероятность того, что произойдет развитие протезного стоматита;

e – основание натуральных логарифмов 2,71...;

Z – стандартное уравнение регрессии.

Для определения значения Z необходимо использовать разработанную для этого и представленную ранее (см.раздел 4) соответствующую формулу (2):

$$Z = 1,674 \times AA + 0,151 \times IL-4 - 2,078,$$

где AA – аллергологический анамнез (наличие аллергии в анамнезе обозначается цифрой «1», а отсутствие ее – «0»);

IL-4 – концентрация IL-4 в сыворотке крови в пг/мл.

В случае наличия риска развития протезного стоматита на акриловые протезы пациентам предлагается использовать протезы из полиоксиметилена. При отсутствии же риска осложнения пациентам назначаются частичные съемные протезы из акрилового полимера.

Для оценки эффективности предложенного алгоритма было обследовано 80 пациентов. В таблице 5.1 и таблице 5.2 представлена клинико-анамнестическая характеристика вышеуказанных лиц, которым производилась установка частичных съемных протезов с учетом разработанного алгоритма, а также группы сравнения (смотри разделы 2 и 3), состоящей из пациентов, которым производилось стандартное ортопедическое лечение с использованием акриловых протезов.

Анализ данных свидетельствует о том, что выделенные две группы лиц были равнозначными по основным наиболее важным клинико-анамнестическим характеристикам. Не отличались они также и возрастом, половым составом, классами дефектов зубных рядов по Кеннеди ($p > 0,05$). Так, среди отобранных для оценки предложенного алгоритма пациентов было 20 (25,0%) мужчин и 60 (75,0%) женщин, а медиана и интерквартильный размах (Q1-Q3) показателей их возраста составили 60,0 (54,5-66,0) лет.

Таблица 5.1 - Клинико-анамнестическая характеристика полости рта, вредные привычки и профессиональные вредности у пациентов, которым протезирование частичными съёмными протезами осуществлялось по предложенному алгоритму

Показатели	Частота признака (абс. и %) в группах пациентов, которые протезировались:	
	с использованием разработанного алгоритма (n=80)	без использования разработанного алгоритма (n=54)
Наличие зубных отложений	19 (23,8%)	12 (22,2%)
Гиперемия, отечность и высыпания на слизистой рта	6 (7,5%)	6 (11,1%)
Наличие кровоточивости десен	17 (21,3%)	12 (22,2%)
Курение (в количестве более 5 сигарет в день)	17 (21,3%)	14 (25,9%)
Прием алкоголя (в количестве более 20 грамм спирта в неделю)	15 (18,8%)	13 (24,1%)
Наличие профессиональных химических вредностей (контакты с полимерами, красками, асбестом, тяжелыми металлами и т.д.)	3 (3,8%)	3 (5,6%)
Наличие контактов с лекарственными препаратами (фармацевты, провизоры)	3 (3,8%)	2 (3,7%)

Таблица 5.2 - Сопутствующая патология у пациентов, которым протезирование частичными съёмными протезами осуществлялось по предложенному алгоритму

Показатели	Частота признака (абс. и %) в группах пациентов, которые протезировались:	
	с использованием разработанного алгоритма (n=80)	без использования разработанного алгоритма (n=54)
Хронический холецистит	10 (12,5%)	7 (13,0%)
Хронический панкреатит	8 (10,0%)	4 (7,4%)
Хронический гастрит	6 (7,5)	4 (7,4%)
Ишемическая болезнь сердца	3 (3,8%)	3 (5,6%)
Гипертоническая болезнь	10 (12,5%)	7 (13,0%)
Вегетососудистая дистония	2 (2,5%)	3 (5,6%)
Хронический тиреоидит, гипотиреоз	9 (11,3)	3 (5,6%)
Ревматологические заболевания	2 (2,5%)	3 (5,6%)
Остеохондроз	12 (15,0%)	10 (18,5%)
Аллергические заболевания у пациента	15 (18,8%)	15 (27,8%)
Аллергические заболевания у близких родственников (мать, отец)	16 (20,0%)	9 (16,7%)

Дефекты зубного ряда по Кеннеди 1-го, 2-го, 3-го и 4-го классов у них были установлены соответственно в 14 (17,5%), 24 (30,0%), 22 (27,5%) и 20 (25,0%) случаях. Возраст лиц из группы сравнения, среди которых было 16 (29,6%) мужчин и 38 (70,4%) женщин составил 62,0 (56,0-70,0) года. Анализ зубных рядов у лиц вышеуказанной группы показал, что их дефекты 1-го, 2-го, 3-го и 4-го

классов по Кеннеди регистрировались соответственно у 11 (20,4%), 15 (27,8%), 16 (29,6%) и 12 (22,2%) пациентов.

Все 80 пациентов прошли полное клинико-anamnestическое и лабораторное обследование. Согласно разработанному алгоритму, в том числе благодаря использованию математической модели для расчета риска протезных стоматитов, для каждого пациента индивидуально определялся риск развития стоматита на акриловые протезы.

У 59 пациентов был установлен низкий риск ($<50,0\%$) развития осложнения, поэтому протезирование им выполнялось акриловыми конструкциями. Остальные же лица ($n=21$) имели высокий риск ($>50,0\%$) стоматита на акриловые протезы. В связи с этим им устанавливались протезы из полиоксиметилена. Причем, в 19-ти случаях вышеуказанный риск был установлен с помощью разработанной математической модели, а в двух случаях – на основании выявления у них положительных тестов на наличие специфических к акрилу антител класса IgE в сыворотке крови.

При клиническом осмотре пациентов через 1 месяц после протезирования было установлено, что признаки стоматита имели 10 пациентов из 80 (12,5%), что было значительно реже ($p=0,025$), чем в группе сравнения (в 16 случаях из 54; 29,6%). Причем, среди протезированных только акриловыми конструкциями ($n=59$) было зарегистрировано 7 случаев протезного стоматита (11,9%), что также имело достоверное отличие от аналогичного показателя группы сравнения ($p=0,035$).

Протезирование же материалами из полиоксиметилена пациентов, которые имели высокий риск осложнений на акриловые протезы, сопровождалось наличием симптомов стоматита через 1 месяц после лечения у 13,4% пациентов (в 3-х случаях из 21), что существенно не превышало ($p>0,05$) показатель осложнений (в 5 случаях из 50; 10,0%) в группе лиц, получавших аналогичные протезы без учета индивидуальных особенностей пациента (смотри раздел 3).

Таким образом, использование разработанного алгоритма, в основе

которого лежит математическая модель для расчета риска развития стоматита на акриловые протезы, дает возможность научно-обоснованно выбирать материал для протезирования (акрил или полиоксиметилен) с целью существенного снижения количества случаев развития протезных стоматитов. Благодаря предложенной тактике ортопедического лечения показатель осложнений в общей группе пациентов после протезирования снижается до 12,5% (в 10 случаях из 80), а в подгруппе лиц, которым были установлены протезы из акрила, – до 11,9% (в 7 случаях из 51), что существенно реже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения – 29,6% (в 16 случаях из 54).

Полученные данные целесообразно использовать в практической стоматологии при ортопедическом лечении пациентов с частичной адентией, нуждающихся в установке частичных съёмных протезов.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на существенные достижения современной науки стоматологическое здоровье населения имеет устойчивую тенденцию к ухудшению. Это подтверждается результатами изучения распространенности стоматологических заболеваний на глобальном и региональных уровнях [103]. Интенсивность некариозных поражений и кариеса зубов у населения не только не уменьшается, но даже увеличивается. А частота последствий вышеуказанных заболеваний полости рта, в том числе таких, как утрата зубов, постоянно возрастает.

Как следствие, частичная потеря зубов приобрела характер эпидемии и стала серьезной медико-социальной проблемой. В настоящее время нуждается в зубопротезировании более половины взрослого населения мира. В России в возрасте 20-50 лет частичное или полное отсутствие зубов встречается уже у 70% населения и имеет склонность к омоложению [113].

В связи с этим огромное значение приобретают замещающие ортопедические стоматологические мероприятия, использование которых направлено не только на устранение дефектов зубных рядов, но и на профилактику рецидивов основных стоматологических заболеваний, поддержание общего здоровья организма человека [112]. В настоящее время разработано и используется в стоматологической ортопедии много новых современных методик протезирования при частичном отсутствии зубов, созданы новые базисные и вспомогательные материалы [92, 147].

Однако, необходимо учитывать, что любое ортопедическое устройство, несмотря на инертные конструкционные материалы, является чужеродным для организма человека [1, 24, 43, 107]. Поэтому у значительной части пациентов (до 43%) в ответ на протезирование могут развиваться такие патологические изменения, как протезные стоматиты [15, 50].

В патогенезе протезных стоматитов ведущую роль играют иммунные механизмы, так как материалы протеза могут вызывать сенсibilизацию организма и развитие аллергии [39, 62, 153]. Аллергическая составляющая может быть как единственным и самостоятельным компонентом в патогенезе протезного стоматита, так и являться следствием других видов побочных эффектов установки протезов (травматическое и токсическое повреждение слизистых, нарушение микробиоценоза и т.д.).

Необходимо отметить, что по частоте развития побочных эффектов, в том числе воспалительных реакций аллергического генеза, среди протезных материалов одними из наиболее неблагоприятных являются акрилаты [172]. Тем не менее, для изготовления съемных конструкций протезов в большинстве случаев (58-75%) используются именно акриловые пластмассы. Это обусловлено тем, что они достаточно эстетичны, недорогие, имеют простую технологию изготовления, не требуют дорогостоящего оборудования, легко поддаются ремонту и перебазировке [14, 47, 70, 110, 119].

Учитывая высокую актуальность побочных эффектов и осложнений аллергического генеза в ортопедической стоматологии, в том числе при установке акриловых протезов, практические стоматологи нуждаются в новых инновационных подходах, использование которых позволило бы существенно снизить риск нежелательных последствий протезирования. Именно использование надежных предикторов аллергического ответа в клинической практике, в конечном итоге, позволит существенно снизить частоту аллергических стоматитов при установке акриловых протезов.

Поэтому одной из важнейших задач современной ортопедической стоматологии является поиск таких предикторов, применение которых позволит практическому врачу с высокой долей вероятности предсказывать развитие протезного стоматита еще до оказания ортопедической помощи и осуществлять индивидуальный подход к каждому конкретному пациенту с целью предупреждения развития аллергического ответа на компоненты протеза.

Выполненные нами исследования позволили установить, что спустя 1 месяц после установки съемных протезов из акриловых полимеров симптомы стоматита регистрируются у 29,6% ортопедических больных. Достаточно высокие показатели развития воспалительных процессов слизистой рта выявлены и в других исследованиях. Так, К.А. Шхагапсоева и соавт. [138] наблюдали протезный стоматит в различных его проявлениях (катаральное воспаление, гиперплазия, кандидоз, непереносимость пластмассы и т.д.) у 71,3% пациентов, пользующихся съёмными акриловыми протезами длительное время.

Изучение результатов оказания ортопедической стоматологической помощи жителям г.Одессы и Одесской области показал, что среднестатистический за десять лет показатель регистрации протезных стоматитов составляет 55,6% [140]. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов Одесских стоматологических клиник позволил сделать вывод, что токсико-аллергический стоматит диагностируется в 29,3 % случаях.

Длительным динамическим наблюдением за 1122 пациентами на кафедре ортопедической стоматологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования было установлено, что непереносимость стоматологических конструкционных материалов регистрируется в 35% случаев [84]. Причем, благодаря комплексному клинико-лабораторному обследованию смешанную этиологию протезных стоматитов (аллергия, токсическое действие и т.д.) удалось подтвердить в 7% случаев, а у 13 % пациентов аллергический компонент был установлен в качестве самостоятельного и единственного этиологического фактора осложнений после протезирования.

Параллельно изучению частоты стоматитов у пациентов после установки акриловых протезов нами было оценено также и клиническое состояние больных, которым были установлены протезы из полиоксиметилена.

Результаты анализа показали, что из 50 пациентов признаки протезного стоматита через 1 месяц наблюдения были зарегистрированы всего лишь у 5 лиц (10,0%). Причем, частота развития стоматита при использовании

полиоксиметилена была значительно ниже аналогичного показателя в группе лиц, получивших акриловые протезы ($p=0,025$).

Таким образом, установленная нами высокая частота развития протезного стоматита на акриловые конструкции (29,6%), а также согласующиеся с нашими результатами выводы ряда других исследователей, свидетельствуют о широкой распространенности вышеуказанного осложнения у пациентов после лечения в ортопедической стоматологической клинике. Полученные данные подтверждают высокую актуальность протезных стоматитов на акриловые протезы.

Вышеуказанные часто возникающие осложнения, в том числе и в первую очередь – аллергического генеза, существенно ограничивают ожидаемый эффект от лечения, снижают качество жизни и удовлетворенность больных в выполненных лечебно-профилактических мероприятиях. Кроме того, явления непереносимости могут стать причиной удаления акриловых съемных конструкций у 40 % протезированных пациентов [83].

В связи с вышеизложенным, можно считать, что альтернативой для выбора акриловых протезов могут быть ортопедические конструкции из полиоксиметилена, которые значительно реже вызывают реакции со стороны слизистой полости рта. Однако при этом необходимо учитывать то, что они также имеют свои недостатки. Их отличает высокая стоимость, низкая упругость, а слишком маленькая толщина в некоторых случаях может приводить к уменьшению стабилизационных свойств протеза. Перебазировка же конструкции слишком сложна, ее проведение может в некоторых случаях приравняться к новой как по технологии, так и по стоимости [124]. Поэтому в клинической практике полиоксиметилена выбирают для изготовления частичных съемных протезов всего лишь в 25% случаев [14].

Описанные нами клинические признаки протезных стоматитов на акриловые протезы отражают общепринятые представления о характере локальных и общих изменений в состоянии пациента при осложнениях, развивающихся после установки ортопедических конструкций. В 100 % случаев обследованные нами

пациенты, имеющие протезный стоматит, предъявляли жалобы на дискомфорт в полости рта, болезненные ощущения, чувство жжения, покалывания слизистой полости рта, в 50% случаев – на чувство сухости рта, в 68,8% случаев – на нарушения чувствительности и изменения вкусовых ощущений, в 25,0% случаев – на головные боли и нарушение сна. При осмотре стоматит характеризовался гиперемией и отеком слизистых рта. У двух пациентов были выявлены единичные точечные кровоизлияния слизистых, а у одного – наблюдалось обострение атопического дерматита.

Аналогичные проявления протезного стоматита описываются и другими авторами. Анализ клинических исследований свидетельствует о том, что больные с осложнениями после протезирования отмечают ухудшение общего состояния (слабость, головные боли, нарушения сна и т.д.) и часто предъявляют жалобы на сухость слизистой оболочки полости рта, изменение вкусовой чувствительности, ощущение жжения, боли и т.д. [13, 63, 126, 138].

Причем, проявления аллергического стоматита могут регистрироваться не только локально – в полости рта, в месте контакта слизистых с протезом, но и сопровождаться развитием соответствующих нарушений со стороны других органов и систем организма (экзема, дерматит, конъюнктивит и т.д.).

Важно отметить то, что по этиологии выделяют несколько форм протезных стоматитов (травматические, токсические, аллергические и др.) и, к сожалению, не всегда удается эффективно провести между ними дифференциальную диагностику. Поэтому природу выявленных нами стоматитов у 16 пациентов вряд ли можно определить однозначно.

Однако следует обратить внимание на сроки появления у них вышеуказанных клинических симптомов стоматита. Известно, что стоматиты травматического и токсического генеза, как правило, начинают регистрироваться либо сразу же, в первые дни после установки протеза, либо спустя длительное время (месяцы, годы), когда нарушается целостность протеза [80]. В нашем же исследовании установлено, что у подавляющего большинства пациентов (у 12 из

16) первые признаки стоматита начинали регистрироваться с 7-15 дня после установки протеза из акрила.

Это может быть свидетельством аллергического характера воспалительного процесса. Именно этот срок (1-2 недели) как раз и необходим для формирования у пациентов сенсibilизации к компонентам протеза. Важно заметить, что аналогичные данные были получены и при оценке сроков развития реакции слизистых рта при установке протезов из полиоксиметилена. Во всех пяти случаях протезных стоматитов на конструкции из полиоксиметилена первые симптомы осложнения появлялись в сроки от 9-го по 16-й день после протезирования.

В пользу аллергической этиологии стоматита свидетельствуют и выявленные характерные клинические симптомы, а также установленная связь между развитием стоматита и рецидивом у одного пациента атопического дерматита. Кроме того, подтверждением наличия у пациентов именно аллергической непереносимости акриловых протезов может служить и выявленная достоверная связь ($p=0,042$) между данными аллергоанамнеза и развитием стоматита.

Среди больных, ответивших на протезирование развитием стоматита, положительный аллергологический анамнез имели 8 пациентов (8 из 16), тогда как среди остальных – всего лишь 7 (7 из 38). На повышенный риск развития протезного стоматита у лиц, имеющих аллергическую патологию, обращается внимание и в других исследованиях [19, 58, 84, 126].

Способствовать развитию протезного стоматита, аллергической реакции на материалы протеза могут также и стоматологическая патология, соматические заболевания, нарушения психоэмоциональной сферы и опорно-двигательного аппарата, наличие вредных привычек [58, 84, 126]. К ним относят, в первую очередь, заболевания полости рта (зубные отложения, кровоточивость и т.д.) и желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты, колиты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), сердечно-сосудистой системы

(гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов сердца и головного мозга), эндокринные расстройства, остеохондроз позвоночника, нарушение психического статуса (тревожность, агрессивность и т.д.).

Между тем, в нашем исследовании аналогичные клинико-anamnestические данные не обнаружили связи с развитием протезного стоматита у обследованных пациентов, которым были установлены как акриловые протезы, так и конструкции из полиоксиметилена. Оценка стоматологического анамнеза показала, что наличие в анамнезе или на момент осмотра перед протезированием у пациентов зубных отложений, гиперемии, отека, высыпаний на слизистой рта, кровоточивости десен существенно не влияло на риск развития протезного стоматита ($p > 0,05$).

Не отличались ($p > 0,05$) больные протезным стоматитом от группы лиц, не имеющих осложнений после протезирования, также и наличием вредных привычек (алкоголь, курение), контактов на работе с химическими вредностями (полимеры, краски и т.д.), лекарственными препаратами. Кроме того, две выделенные группы пациентов (с и без протезных стоматитов) не отличались ($p > 0,05$) частотой выявления сопутствующей патологии – остеохондроза, хронической патологии желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка, сердечно-сосудистых и ревматологических заболеваний, патологии щитовидной железы.

Таким образом, из анамнестических данных установлена важность изучения аллергологического анамнеза, а наличие у пациента аллергической патологии может рассматриваться как предиктор развития в последующем аллергического стоматита при использовании акриловых протезов.

Важно отметить, что выяснение аллергологического анамнеза доступно на обычном клиническом осмотре пациента и не сопряжено с особыми затратами времени и средств. И это может иметь определенное значение в деятельности практического врача при определении риска развития протезного стоматита у

каждого конкретного больного. Немаловажны полученные результаты и для определения мероприятий, направленных на предупреждение вышеуказанного осложнения после протезирования.

С целью исследования роли иммунологических факторов в развитии протезного стоматита как возможных предикторов, нами была изучена связь исходных иммунологических показателей сыворотки крови и ротовой жидкости с наличием признаков воспаления слизистых полости рта через 1 месяц после протезирования в двух группах больных в зависимости от используемого материала протеза (акрил или полиоксиметилен).

Результаты исследования показали, что в первой группе пациентов, которым выполнялось протезирование акриловыми конструкциями, развитие стоматита сочеталось с более высокими исходными уровнями в сыворотке крови IL-4 ($p=0,007$) и IgE общего ($p=0,031$).

Во второй группе лиц, которым устанавливались протезы из полиоксиметилена, пациенты с признаками протезного стоматита характеризовались до оказания им ортопедической помощи близкой к статистической значимости тенденцией к более высоким концентрациям в сыворотке крови общего IgE ($p=0,068$).

По другим же факторам сыворотки крови (TNF- α , IgG₄, sIgA, специфические антиакриловые антитела класса IgE и IgG), а также ротовой жидкости (TNF- α , IL-4, sIgA) стоматологические больные с и без стоматита после установки акриловых протезов существенно не различались между собой ($p>0,05$). Не было обнаружено достоверных отличий и в результатах РТМЛ с мономером метилметакрилатом ($p=0,348$). Так, показатели РТМЛ в группах лиц с протезным стоматитом ($n=16$) и без осложнения ($n=38$) составили соответственно 0,14 (0,09-0,21) и 0,11 (0,06-0,20).

Аналогично не отличались сывороточными показателями TNF- α , IL-4, IgG₄, sIgA, специфических к акрилу антител классов IgE и IgG ($p>0,05$) от остальных пациентов и больные со стоматитом, которым устанавливались протезы из

полиоксиметилена. Не было выявлено существенных особенностей у вышеуказанных лиц и по уровням TNF- α , IL-4 и sIgA в ротовой жидкости ($p>0,05$).

Таким образом, оценка факторов общей иммунологической реактивности (отдельные цитокины и sIgA в сыворотке крови и ротовой жидкости, сывороточные уровни общих IgE и IgG₄) показала предрасположенность к развитию стоматита на акриловые протезы у лиц с исходно повышенными концентрациями в сыворотке крови IL-4 и IgE общего. Следует отметить, что аналогичная роль IgE общего как возможного предиктора протезного стоматита выявлена и в других исследованиях [100].

Имуноглобулин класса E у человека составляет всего лишь около 0,001% от всех иммуноглобулинов сыворотки крови. Однако вышеуказанные антитела играют исключительно важную роль в патогенезе аллергических заболеваний [82, 167, 189, 193]. Образовавшиеся после первого контакта с антигеном антитела класса IgE, благодаря своему Fc-фрагменту, соединяются либо с соответствующими высокоаффинными рецепторами (FcR 1-го типа – Fc ϵ RI), которые расположены на поверхности базофилов, дендритных клеток, клеток Лангерганса, либо с рецепторами, имеющими низкую аффинность (FcR 2-го типа – Fc ϵ RII) на В-клетках, моноцитах и эозинофилах.

При повторном поступлении антигена происходит формирование комплекса «аллерген–IgE» и активация Fc-рецепторов на эффекторных клетках. Результатом активации вышеуказанных клеток является усиление секреции IL4 и/или IL13, а также высвобождение тучными клетками биоактивных медиаторов аллергии (гистамин, фактор некроза опухоли, простагландин D2 и др.).

Наряду с этим, что очень важно отметить, повышается и продукция IgE. С одной стороны, образуются IgE-антитела, специфичные к антигену, который вызвал иммунный ответ. С другой стороны, развивается сенсibilизация и к другим, дополнительным антигенам. Вследствие этого расширяется спектр этиологически значимых аллергенов и формируется поливалентная аллергия.

Исходя из знания вышеизложенных закономерностей иммунного ответа, становится объяснимой установленная нами роль общего IgE как предиктора воспалительного и аллергического ответа пациентов на акриловые протезы. Ведь сывороточный уровень общего IgE отражает наличие сенсibilизации как определенным антигенам, так и свидетельствуют о повышенном риске развития аллергии и на другие антигены.

При этом необходимо учитывать, что в составе общего IgE могут быть и специфические IgE-антитела к акрилу в случае наличия контактов с данным полимером в повседневной жизни еще до протезирования. А это непосредственно определяет высокую вероятность развития аллергической реакции на акрил после установки протеза. Если же в составе общего IgE и нет специфических анти-акриловых антител, то высокая продукция В-лимфоцитами молекул IgE свидетельствуют о повышенной вероятности появления антител данного класса и на компоненты акриловых протезов. Поэтому, если даже до протезирования у таких лиц и не было сенсibilизации к компонентам акриловых конструкций, то она с повышенной вероятностью может развиться уже после оказания ортопедической помощи.

По всей видимости, именно вышеизложенными механизмами можно объяснить установленные нами повышенные уровни специфических анти-акриловых антител класса IgE ($p=0,04$) после протезирования у пациентов, имеющих стоматит. При этом до протезирования акриловыми конструкциями показатели данных антител соответствовали аналогичным значениям в группе сравнения ($p=0,12$).

Скорее всего, это было обусловлено близкой к статистической значимости тенденцией увеличения в динамике лечения сывороточных уровней вышеуказанного специфического маркера в группе больных со стоматитом после установки вышеуказанных протезов ($p=0,06$).

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, подтверждающих аналогичную диагностическую роль вышеуказанных

специфических антител в диагностике аллергии к акрилу и другим протезным материалам [60, 61].

Следует отметить, что установленная в нашем исследовании роль IL-4 в развитии протезных стоматитов согласуется с современными представлениями о его ключевом значении в патогенезе аллергии, воспалительного процесса [16, 82, 104, 167, 189, 193].

Во-первых, установлена роль повышенных уровней IL-4 в инициации повреждения тканей, развитии воспаления и снижении местной противомикробной защиты иммунной системы. IL-4 вызывает супрессию генов, которые обеспечивают защитные свойства физиологических барьеров (кожа, слизистые), в том числе генов, кодирующих филаггрин и лорикрин кожи. IL-4 может препятствовать продукции белков демосмосом – десмогелина и десмоколина, а также липидов, входящих в состав ламелярных телец, что в дальнейшем приводит к нарушению целостности эпителия. IL-4 также ослабляет экспрессию ряда антимикробных пептидов, в частности β -дефензинов, что способствует микробному инфицированию. Кроме того, данный цитокин оказывает регулирующее воздействие на гены, кодирующие синтез провоспалительных цитокинов.

Все эти эффекты IL-4 могут быть реализованы, в том числе, и в патогенезе протезного стоматита. И ряд компонентов патогенеза данного осложнения, а именно повреждение, нарушение микрофлоры полости рта, может быть обусловлено, по крайней мере, отчасти, повышенным синтезом IL-4. А подтверждением этому могут служить не только установленные нами увеличенные сывороточные уровни данного цитокина и до ($p=0,01$), и через 1 месяц ($p=0,04$) после протезирования акриловыми протезами у лиц с развившимся стоматитом.

В большей мере с данным предположением согласуется выявленное нами достоверное нарастание концентраций IL-4 в ротовой жидкости в динамике наблюдения – от значений 1,85 (0,9-3,1) пг/мл перед протезированием до

показателей 2,55 (1,75-3,80) пг/мл ($p=0,04$) через 1 месяц после ношения зубных конструкций.

Кроме того, необходимо учитывать, что повышенная экспрессия IL-4 способствует не только повреждению и вторичному инфицированию, но и индуцирует развитие аллергического воспаления, которое проявляется такими клиническими симптомами, как боль, зуд, жжение, отек, гиперемия. А реализуются эти эффекты IL-4 благодаря стимулирующему его действию на синтез В-лимфоцитами молекул IgE [104, 163, 164, 167, 180, 189, 193, 194].

IL-4 является характерным цитокином иммунного ответа II-го типа и играет ключевую роль в развитии аллергической реакции. К настоящему времени достаточно тщательно изучены и охарактеризованы клетки-продуценты вышеуказанного цитокина. Основным и наиболее мощным источником IL-4 являются $CD4^+$ Т-лимфоциты. Кроме того, способностью синтеза цитокина обладают базофилы, эозинофилы, тучные клетки и NKT-лимфоциты (клетки, которые обладают свойствами и Т-лимфоцитов, и NK-лимфоцитов).

Поступление аллергена в организм человека приводит к активации вышеуказанных клеточных элементов, что сопровождается усилением продукции IL-4. Основными клетками-мишенями для IL-4 являются Т-хелперы 2 типа (Th2) и В-лимфоциты. Через соответствующие рецепторы (IL-R I-го и II-го типов) IL-4 влияет на транскрипцию ряда генов в вышеуказанных клетках. В результате воздействия цитокина на Т-лимфоциты происходит их дифференцировка и формирование пула активных Th2.

Основным механизмом регуляции гуморального иммунного ответа интерлейкином 4 является стимуляция им роста, дифференцировки и активности В-лимфоцитов, а также, что очень важно, переключения в них синтеза антител IgG1 на продукцию молекул IgE.

Необходимо отметить, что развитие стоматита после установки протезов из акрила, по нашим данным, сочетается у больных с динамикой нарастания в ротовой жидкости концентраций не только IL-4, но и TNF- α . Если источником IL-

4, в первую очередь, являются клетки Th2, то основные продуценты цитокина TNF- α – Т хелперы 1 типа (Th1).

В отличие от Th2, которые обуславливают преимущественно гуморальный иммунный ответ, в том числе путем стимуляции образования антител класса IgE, хелперные клетки Th1 преимущественно обеспечивают иммунный ответ клеточного типа [104]. Th1-клетки реализуют свою активность путем стимулирующего воздействия на макрофаги, натуральные киллерные клетки и, конечно же, цитотоксические Т-лимфоциты.

С одной стороны, вышеуказанные эффекторы клеточного иммунного ответа осуществляют эффективный надзор за вирусными и грибковыми инфекциями, опухолевой трансформацией, мутациями. С другой стороны, они выступают важными патогенетическими факторами реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Исходя из вышеизложенных закономерностей иммунного ответа, можно предположить, что установленное нами усиление продукции TNF- α в ротовой жидкости после протезирования может быть признаком, во-первых, ответа иммунной системы на изменения полости рта, в том числе на развитие грибковой инфекции. Действительно, ортопедические конструкции могут влиять на количественный и качественный состав микрофлоры полости рта и установка их часто сопровождается инфекцией *Candida Albicans* [4, 22, 31, 85, 105, 111, 115, 168, 190].

Во-вторых, нарастание местной секреции TNF- α может отражать и реакцию гиперчувствительности замедленного типа на антигены протеза. Ведь аллергическая реакция на компоненты протеза может протекать не только с участием антител, но и с вовлечением клеточных механизмов.

Известно, что одно и то же химическое вещество может вызывать различные типы иммунных реакций у разных людей [146]. Кроме того, аллергическая реакция у одного и того же человека может развиваться одновременно по

различным типам иммунного ответа, как с участием антител, в первую очередь IgE, так и путем клеточно-опосредованных механизмов [146].

Именно, исходя из того, что химические вещества, в том числе и акрил, могут вызывать различные типы иммунных реакций [146] для определения сенсibilизации к акрилу нами был выбран комплекс взаимодополняющих друг друга показателей: для оценки IgE-зависимой аллергии – IgE специфические антитела, IgG-зависимой – IgG специфические антитела к вышеуказанному полимеру, клеточно-опосредованной аллергии замедленного типа – РТМЛ. Полученные данные не позволили выявить связей ($p > 0,05$) вышеуказанных маркеров, определенных до протезирования, с развитием в последующем протезного стоматита.

С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что аллергизация пациентов может развиваться уже при контакте с компонентами протеза, т.е. после его установки. А ведь методы специфической аллергодиагностики эффективны только в том случае, если у пациента к моменту протезирования уже есть аллергия на акрилаты. При этом следует учитывать и то, что до протезирования аллергии на акрил может у пациента и не быть.

Это согласуется с полученными нами результатами о том, что в большинстве случаев (в 12 из 16) первые симптомы протезного стоматита на акрил появились спустя 7-15 дней после установки протеза, т.е. спустя определенное время, которое необходимо для формирования первичной сенсibilизации.

С другой стороны, нельзя исключать в ряде случаев и возможность получения ложноотрицательных результатов в специфических тестах. Это может быть связано, по крайней мере, с тем, что низкомолекулярные молекулы акрила могут быть гаптенами, а диагностировать их аллергенную роль лабораторными методами не всегда удастся.

Кроме того, выполнение специфического тестирования для диагностики аллергии на акрил может быть даже бесполезной, если развивается реакция не на

сам акрил, а на другие компоненты протезов, такие как красители, пластификаторы, замутнители, катализаторы и т.д.

Оба суждения подтверждаются результатами специфической аллергологической диагностики, выполненной у больных аллергией лиц, свидетельствующими о том, что аллергия к акрилам выявляется лишь в 2,4-10,9% случаев [173, 179].

Таким образом, полученные результаты позволили, с одной стороны, расширить наши представления о патогенезе протезного стоматита в ответ на использование съемных протезов из акрила и важной роли в нем иммунных механизмов, а с другой – выявить предикторы развития вышеуказанного осложнения после установки ортопедических конструкций. Это открыло возможность для научно обоснованной разработки математической модели, предназначенной для расчета риска развития протезного стоматита у больных после протезирования вышеуказанными зубными протезами.

Математическая оценка вероятности наступления того или иного изменения в состоянии здоровья является требованиями современной доказательной медицины. Медицинская практика нуждается не только в выявлении и определении значимости тех или иных факторов риска по отдельности, но и в комплексной их оценке для прогноза, с учетом их взаимодействий между собой, проявляющихся в виде эффектов потенцирования или нивелирования друг друга. Это, конечно же, достигается методами многофакторного анализа. А лучшим средством для решения вопроса прогноза является метод бинарной логистической регрессии.

В настоящее время без логистической регрессии немыслимо построение моделей в медицине и проведение клинических исследований. А в ряде случаев данный метод является единственно возможным математическим инструментом. Ведь бинарная логистическая регрессия позволяет в качестве зависимой переменной использовать дихотомическую, т.е. принимающую только два значения переменную, например, «есть осложнение» и «нет осложнения». При

этом независимыми переменными являются один или несколько показателей (предикторов), которые могут иметь любой тип шкалы с любым видом распределения вариантов.

В последние годы метод бинарной логистической регрессии находит все большее применение в медицинских исследованиях и дает важные результаты для практического здравоохранения. Этот математический подход успешно стал применяться для разработки моделей, позволяющих прогнозировать развитие различных заболеваний, осложнений, исходов, предсказывать эффективность и побочные эффекты лечения [25, 67, 72, 86, 122, 131]. Первые попытки использовать вышеуказанный многофакторный анализ для прогноза предприняты и в стоматологической практике [36, 51, 114].

Следует отметить, что к настоящему времени есть единичные работы, аналогичные нашей, посвященные разработке моделей прогноза рисков осложнений при выборе способа временного протезирования и материала протеза [19]. В отличие от нашего исследования в работе Н.В. Багрянцевой и соавт. [19] основой для многомерного математико-статистического моделирования принятия решений в выборе типа протеза и материала для его изготовления послужили только лишь клинико-anamnestические данные (плохая гигиена полости рта, наличие аллергии, курение и т.д.).

Учитывая многофакторность протезных стоматитов, исходя из современных представлений об их этиопатогенезе, мы использовали при разработке прогностической модели более глубокий научно обоснованный подход. Наряду с клиническими и анамnestическими факторами нами были использованы и основные иммунологические показатели, отражающие локальное и общее состояние иммунитета, а также различные типы специфической сенсибилизации к антигенам акрила.

В результате использования метода бинарной логистической регрессии нами в конечном итоге была впервые получена научно обоснованная прогностическая формула для расчета риска развития стоматита на акриловые протезы. Пошаговое

включение и исключение предикторов позволило отобрать такие независимые переменные, использование которых дает возможность наиболее эффективно определять риск развития протезного стоматита у пациентов спустя 1 месяц после протезирования.

Оказалось, что предсказательная эффективность математической модели была наиболее высокой при использовании в качестве предикторов 2-х показателей – аллергологического анамнеза и концентраций в сыворотке крови IL-4. Следует отметить, что выбор этих показателей свидетельствует о ведущей роли именно особенностей иммунного статуса в патогенезе осложнений у протезированных больных.

Формула для расчета значения Z , необходимого для определения вероятности ($P=1/(1+e^{-Z})$) развития протезного стоматита на акриловые ортопедические материалы имела следующий вид:

$$Z = 1,674 \times AA + 0,151 \times IL-4 - 2,078, \text{ где:}$$

AA – аллергологический анамнез (наличие аллергии в анамнезе обозначается цифрой «1», а отсутствие ее – «0»), IL-4 (концентрация цитокина в сыворотке крови выражается в пг/мл).

Полученная модель показала достаточно высокую диагностическую эффективность. Общая доля правильно предсказываемых результатов – 78,4%.

На основании полученных формул была разработан калькулятор для расчета риска развития стоматита на частичные съемные акриловые протезы. И этот калькулятор стал основным элементом предложенного нами алгоритма ведения пациентов, нуждающихся в установке частичных съемных протезов.

Согласно данному алгоритму каждый пациент перед ортопедическим лечением с использованием акриловых протезов проходит клинико-лабораторное обследование. Комплексное обследование должно обязательно включать изучение аллергологического анамнеза и определение двух лабораторных показателей – уровень в сыворотке крови IL-4 и концентрация специфических к

акрилу антител класса IgE. После этого выполняется оценка полученных данных.

Согласно разработанному алгоритму и исходя из расчетов определяется риск развития протезного стоматита. В зависимости от рассчитанных по формуле показателей прогноза, а также с учетом уровней специфических к акрилу антител класса IgE производится дифференцированный выбор материала для протеза – акрила или полиоксиметилена.

Для оценки эффективности предложенного алгоритма было обследовано 80 пациентов. Использование предложенного алгоритма позволило существенно снизить количество случаев развития протезных стоматитов. Благодаря предложенной тактике ортопедического лечения показатель осложнений в общей группе пациентов после протезирования был снижен до 12,5% (в 10 случаях из 80), что существенно реже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения – 29,6% (в 16 случаях из 54).

Таким образом, полученные данные целесообразно использовать в практической стоматологии при ортопедическом лечении пациентов с частичной адентией, нуждающихся в установке съёмных протезов. Внедрение в клиническую практику разработанного алгоритма ведения пациентов при осуществлении ортопедического лечения, основной составной частью которого является математическая модель для расчета риска протезных стоматитов на съёмные акриловые конструкции, воплощает принципы трансляционной и персонифицированной медицины.

Результаты использования алгоритма в практической деятельности демонстрируют высокую его эффективность и актуальность для снижения количества протезных стоматитов. А снижение частоты вышеуказанного осложнения у пациентов после протезирования имеет важное медико-социальное и экономическое значение, реализуемое посредством повышения эффективности стоматологической помощи населению и увеличения качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной проблемы современной ортопедической стоматологии — на основании комплексного анализа клинико-анамнестических и иммунологических факторов расширены представления о патогенезе протезного стоматита при установке частичных съемных протезов, обоснован новый методический подход в предупреждении развития протезных стоматитов — создана математическая модель для определения риска их возникновения и алгоритм ведения ортопедических больных, использование которых позволяет существенно повысить качество оказания ортопедической помощи.

2. Клинические проявления стоматита через 1 месяц после протезирования значительно чаще регистрируются у пациентов при установке частичных съемных протезов из акрила, чем при использовании полиоксиметилена (в 29,6% случаев против 10,0%, $p=0,025$). В 75,0% случаев первые признаки стоматита (дискомфорт в полости рта, чувство жжения, покалывания, сухости слизистой полости рта, гиперемия и отек слизистых, нарушение чувствительности, изменение вкусовых ощущений и т.д.) на акриловые протезы развиваются с 7-15 дня после установки протеза. Во всех пяти случаях протезных стоматитов на конструкции из полиоксиметилена первые симптомы осложнения появляются в сроки от 9-го по 16-й день после протезирования.

3. Развитие протезного стоматита на частичные съемные конструкции из акрила имеет ассоциацию с положительным аллергологическим анамнезом ($p=0,042$). Среди ортопедических пациентов, у которых через 1 месяц после установки протеза из акрила отмечались признаки стоматита, положительный аллергологический анамнез имели 8 пациентов (50,0%), тогда как в группе лиц без вышеуказанного осложнения — всего лишь 7 (18,4%). Роль клинико-анамнестических факторов в качестве предикторов протезного стоматита на ортопедические конструкции из полиоксиметилена не установлена ($p>0,05$).

4. Развитие протезного стоматита на акриловые конструкции сочетается с повышенными исходными уровнями в сыворотке крови IL-4 ($p=0,007$) и IgE общего ($p=0,031$). Причем, сывороточные концентрации вышеуказанных иммунологических маркеров оставались увеличенными и спустя 1 месяц после использования протезов ($p<0,05$). Кроме того, после установки протезов из акрила у пациентов, имеющих клинические признаки стоматита, обнаружены увеличенные концентрации в сыворотке крови специфических антиакриловых антител класса IgE ($p=0,04$), а также динамика нарастания в ротовой жидкости уровней цитокинов TNF- α ($p=0,03$) и IL-4 ($p=0,04$). Существенных особенностей иммунологических факторов у больных с симптомами стоматита при установке конструкций из полиоксиметилена как до, так и спустя 1 месяц после протезирования не выявлено ($p>0,05$).

5. Математическая модель для расчета риска развития протезного стоматита на частичные съемные конструкции из акрила, созданная при помощи метода бинарной логистической регрессии, включает в качестве предикторов статистически значимые ($p<0,05$) независимые переменные – данные аллергологического анамнеза и концентрации IL-4 в сыворотке крови. Прогностическая эффективность разработанной математической модели составляет 78,4%. Разработанная математическая модель для прогноза риска развития стоматита на акриловые протезы позволила составить алгоритм ведения пациентов при протезировании частичными съемными протезами из акрила и полиоксиметилена.

6. Использование разработанного алгоритма ведения ортопедических больных, в основе которого лежит математическая модель для расчета риска развития стоматита на акриловые протезы, дает возможность научно обоснованно выбирать материал для протезирования (акрил или полиоксиметилен) и позволяет существенно снизить частоту развития протезных стоматитов. Благодаря предложенной тактике ортопедического лечения показатель осложнений в общей группе пациентов после протезирования снижается до 12,5%, а в подгруппе лиц,

которым были установлены протезы из акрила, – до 11,9%, что существенно ниже, чем в группе сравнения – 29,6% ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения качества ортопедической помощи и снижения частоты протезных стоматитов на частичные съемные конструкции необходимо внедрение в практическую деятельность врачей стоматологических лечебно-профилактических учреждений интерактивного калькулятора для определения риска развития протезного стоматита на акриловый протез.

2. Выбор полимерного материала для создания и установки пациентам частичных съемных конструкций необходимо осуществлять с помощью разработанного алгоритма для ведения ортопедических больных, позволяющего существенно снизить частоту протезных стоматитов.

3. Для определения индивидуального риска развития протезных стоматитов на частичные съемные конструкции из акрила необходимо проводить перед протезированием комплексное клинико-лабораторное обследование ортопедических пациентов, обязательно включающее изучение аллергологического анамнеза и определение концентраций в сыворотке крови цитокина IL-4.

4. Результаты представленного диссертационного исследования необходимо использовать в образовательном процессе при обучении студентов на кафедрах стоматологического профиля высших медицинских учебных заведений, слушателей факультета интернатуры и последипломной подготовки, а также включить их в соответствующие методические документы по ортопедической стоматологии.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

г	–	грамм
Ед	–	единицы
л	–	литр
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
мг	–	миллиграмм
МЕ	–	международные единицы
мл	–	миллилитр
нг	–	нанограмм
пг	–	пикограмм
РАПЛ	–	реакция аллерген-индуцированного повреждения лейкоцитов
РТМЛ	–	реакция торможения лейкоцитов
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
ЭДТА	–	антикоагулянт динатриевая соль этилендиаминтетраацетата
$B_1...B_n$	–	коэффициенты, полученные в результате выполнения бинарной логистической регрессии
e	–	основание натуральных логарифмов 2,71...
IgE общий	–	общий иммуноглобулин класса E
IgG общий	–	общий иммуноглобулин класса G
IgG ₄	–	субкласс 4 общего иммуноглобулина класса G
IL-2	–	интерлейкин 2
IL-4	–	интерлейкин 4
IL-13	–	интерлейкин 13
IL-22	–	интерлейкин 22
IL-33	–	интерлейкин 33
IFN- γ	–	интерферон- γ
Me	–	медиана
n	–	количество наблюдений

P	- вероятность того, что произойдет интересующее событие
pH	- мера кислотности жидкости, ассоциированная с концентрацией ионов водорода
Q1-Q3	- интерквартильный размах
sIgA	- секреторный иммуноглобулин класса А
τ	- коэффициент ранговой корреляции Кендалла
Th0	- Т хелперы недифференцированные
Th1	- Т хелперы 1 типа
Th2	- Т хелперы 2 типа
TNF	- фактор некроза опухолей
W	- статистический критерий Шапиро-Уилка
$X_1 \dots X_n$	- значения независимых переменных – предикторов
χ^2	- статистический критерий хи-квадрат (χ^2).
Z	- стандартное уравнение регрессии

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аллергические реакции в ортопедической стоматологии: учебно-методическое пособие [Текст] / С.А. Наумович, П.Н. Мойсейчик, П.Л. Титов [и др.]. – Минск: БГМУ, 2018. – 47 с.
2. Аллергические состояния у детей и подростков в ортодонтической практике [Текст] / С.Н. Гонтарев, Ю.А. Чернышова, И.Е. Федорова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. – 2013. - Т. 22, № 11-1. – С. 5-8.
3. Амираев, У.А. Болезнь слизистой оболочки при неправильном моделировании тела несъемного мостовидного протеза и ее лечение [Текст] / У.А. Амираев, С.М. Эргешов, Р.У. Амираев // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2017. – № 3. – С. 182–184.
4. Анализ методов оценки свойств стоматологических полимерных материалов [Текст] / Я.В. Костров, Н.А. Белоконова, С.А. Вшивков [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 5. – С. 25–32.
5. Анализ факторов, влияющих на период адаптации пациентов к съемным пластиночным протезам [Текст] / Ж.В. Вечеркина, Т.А. Попова, А. Заидо, К.А. Фомина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 80-83.
6. Анализ эффективности применения термопластов для базисов съемных протезов в клинике ортопедической стоматологии [Текст] / Н.В. Чиркова, Н.А. Полушкина, А.С. Лисин [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2018. – № 34, ч. 4. – С. 55–57.
7. Аракелян, А.Г. Полимерные материалы для базисов съемных зубных протезов [Текст] / А.Г. Аракелян // Концепции фундаментальных и прикладных научных исследований: сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. – Уфа, 2018. – С. 24–25.
8. Арутюнян, М.Р. Клинический анализ применения пластиночных акриловых протезов и протезов на основе каркаса из полиоксиметилена [Текст]

/ М.Р. Арутюнян, В.В. Коннов // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2015. – № 6-4. – С. 16-20.

9. Асланян, М.А. Профилактика негативного воздействия съёмных зубных протезов, проявляющегося в виде аллергических реакций на слизистой оболочке протезного ложа [Текст] / М.А. Асланян // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 10. – С. 1183.

10. Ближайшие результаты применения съёмных зубных протезов из нового отечественного базисного материала «Нолатек» [Текст] / Л.В. Дубова, Е.Р. Маджидова, М.А. Дзаурова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 16–24.

11. Бондарь, В.В. Клинические аспекты лечения пациентов бюгельными протезами с различными системами фиксации [Текст] / В.В. Бондарь // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 2. – С. 39.

12. Брагин, Е.А. Структура нуждемости в ортопедической стоматологической помощи лиц, проживающих в Ставропольском краевом геронтологическом центре [Текст] / Е.А. Брагин, А.Г. Тимошенко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - № 6. – С. 175-179.

13. Булгакова, А.И. Клинико-иммунологическая оценка состояния полости рта у пациентов с ортопедическими конструкциями, выполненными из разных конструкционных материалов [Текст] / А.И. Булгакова, Л.Ф. Азнабаева, Р.М. Галеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 4. – С.39-42.

14. Булгакова, А.И. Клиническая характеристика пациентов с дефектами твердых тканей зубов и зубных рядов с различными ортопедическими конструкциями [Текст] / А.И. Булгакова, И.Р. Шафеев, Р.М. Галлеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 6. – С. 44-47.

15. Бурнаева, Е.Г. Непереносимость конструкционных материалов в клинике ортопедической стоматологии [Электронный ресурс] / Е.Г. Бурнаева, И.В. Матицына // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 11. – С. 1601. Режим доступа: <https://medconfer.com/files/archive/2016->

11/2016-11-5-T-6953.pdf

16. Варламов, Е.Е. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита [Текст] / Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 1. – С. 28–33.

17. Влияние различных факторов на свойства базисного стоматологического полимерного материала [Текст] / Я.В. Костров, Н.А. Белоконова, С.Е. Жолудев [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 78–84.

18. Влияние состава базисных стоматологических полимеров на их термомеханические свойства и устойчивость к внешним средам [Текст] / Н.А. Белоконова, Я.В. Костров, С.Е. Жолудев [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 5. – С. 9-13.

19. Возможности использования компьютерных моделей для снижения рисков при временном протезировании [Текст] / Н.В. Багрянцева, С.И. Гажва, А.А. Баранов [и др.] // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2019. – № 4. – С. 69-74.

20. Возрастные и гендерные особенности потери зубов у населения Краснодарского края [Текст] / А.К. Иорданишвили, А.И. Володин, М.И. Музыкин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 5. – С. 31-36.

21. Вплив метакрилату на функцію слинних залоз [Текст] / Ю.В. Сенчакович, Г.А. Єрошенко, К.С. Казакова [и др.] // Світ медицини та біології. – 2014. – № 1. – С. 181-185.

22. Выявление пористости акриловых стоматологических пластмасс с помощью сканирующей электронной зондовой микроскопии: экспериментальное исследование [Текст] / Ю.В. Чижов, Л.Е. Маскадынов, Е.В. Мазурова [и др.] // Институт стоматологии. – 2016. – № 3. – С. 87-89.

23. Гажва, С.И. Сравнительная оценка методик изготовления металлокерамических конструкций при лечении пациентов с частичной потерей зубов [Текст] / С.И. Гажва, Н.С. Касумов, О.В. Шкаредная // Врач-аспирант. –

2016. – Т. 78, № 5. – С. 51-56.

24. Галишникова, А.И. Влияние объёма ротовой жидкости на адаптацию пациентов к полным съёмным протезам [Текст] / А.И. Галишникова, Д.Б. Шимко // Материалы конференции итоговой Всероссийской студенческой конференции с международным участием «Медицинская весна». – Москва, 2014. – С. 148-149.

25. Гипертрофическая кардиомиопатия: исходы заболевания и их прогнозирование [Текст] / Н.С. Крылова, А.Л. Крылов, Н.Г. Потешкина [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 25-33.

26. Гожая, Л.Д. Аллергические заболевания в ортопедической стоматологии [Текст] / Л.Д. Гожая. – М., 1988. – 159 с.

27. Гожая, Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: метод. пособие для врачей-стоматологов [Текст] / Л.Д. Гожая. - Москва, 2000. - 31 с.

28. Голинский, Ю.Г. Сравнительная оценка состояния тканей протезного ложа при лечении частичного отсутствия зубов различными конструкциями протезов [Текст] / Ю.Г. Голинский, Н.А. Огрина, А.В. Барина // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 6-4. – С. 76-83.

29. Гоман, М.В. Влияние частичной потери зубов на вертикальное положение тела человека [Текст] / М.В. Гоман, И.А. Заборовец // Актуальные вопросы клинической стоматологии: сб. материалов 51-й Всероссийской стоматологической науч.-практ. конф. и I-я Общероссийская школа профессоров-детских стоматологов, посвященных 75-летию со дня рождения профессора М. П. Водолацкого; под ред. Н. Н. Гаражи. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – С. 179-182.

30. Гооге, Л.А. Протетические стоматиты у пациентов, пользующихся съёмными конструкциями протезов [Текст] / Л.А. Гооге, Ю.Ю. Розалиева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 297-299.

31. Горелова, В.А. Биологические и клинические аспекты лечения

больных бюгельными протезами [Текст] / В.А. Горелова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 2. – С. 19.

32. Горячева, И.П. Клинический опыт применения цельнокерамического мостовидного протеза при частичной потере зубов [Текст] / И.П. Горячева, А.Д. Барзаниа // Вестник научных конференций. – 2017. – № 4-3. – С. 39-42.

33. Гризодуб, Д.В. Вивчення обсіменіння грибами *Candida* порожнини рота у пацієнтів з непереносимістю матеріалів мостоподібних зубних протезів [Текст] / Д.В. Гризодуб // Новини стоматології. – 2016. – № 1. – С. 54-57.

34. Дамбегова, В.В. Влияние стоматологического здоровья на качество жизни лиц пожилого и старческого возраста в РСО-Алания [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Дамбегова. – М., 2014. – 26 с.

35. Девдера, О.І. Етіологічні чинники, які спонукають розвиток інфекційно-алергічних процесів у слизовій оболонці порожнини рота при користуванні знімними протезами [Текст] / О.І. Девдера, М.К. Лапенкова // Український медичний альманах. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 77-78.

36. Диагностическая и прогностическая значимость гипоксиязависимого фактора-1α для развития кариозного поражения [Текст] / О.А. Зорина, Н.Б. Петрухина, А.А. Тупицын [и др.] // Стоматология. – 2019. – № 4. – С. 15-19.

37. Динамика показателей качества жизни больных с сопутствующими заболеваниями в процессе стоматологической ортопедической реабилитации [Текст] / Н.В. Лапина, Ю.В. Скориков, А.С. Аринкина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6. – С. 114-117.

38. Динамика показателей неспецифической и иммунной резистентности на фоне изменения микробиоценоза ротовой полости у больных со съёмными протезами [Текст] / И.М. Быков, А.Г. Сирак, Э.А. Дягтярь [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С.27-33.

39. Дитятковская, Е.М. Основные принципы преподавания аллергологии у врачей-стоматологов [Текст] / Е.М. Дитятковская // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2014.- № 3. – С. 54-62.

40. Доступная методика определения предела допустимой концентрации

свободного мономера в съёмных протезах из акриловых базисных пластмасс, применяющихся у лиц пожилого и старческого возраста [Текст] / Ю.В. Чижов, Л.Е. Маскадынов, Т.В. Казанцева [и др.] // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, № 1-2. – С. 64-69.

41. Дубова, Л.В. Иммуномодулирующее действие стоматологических материалов [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.14 / Дубова Любовь Валерьевна. – М., 2010. – 186 с.

42. Дубова, Л.В. Санитарно-химические и токсикологические исследования нового полимерного материала для базисов зубных протезов «Нолатек» [Текст] / Л.В. Дубова, И.Ю. Лебедеенко, Е.Р. Маджидова // Российский стоматологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 4-7.

43. Емгахов, З.В. Реакция тканей протезного ложа на съёмные зубные протезы из различных базисных пластмасс: экспериментально-клиническое исследование [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.В. Емгахов. – СПб., 2012. – 18 с.

44. Ермолаева, П.А. Сравнение термопластов и акриловых пластмасс для съёмного протезирования [Текст] / П.А. Ермолаева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 4. – С. 16-20.

45. Ерошенко, Р.Э. Анализ распространенности стоматологических заболеваний, требующих ортопедического лечения, среди сельского населения Омской области [Текст] / Р.Э. Ерошенко, А.А. Стафеев // Стоматология. – 2018. – № 1. – С. 9-15.

46. Жижикин, О.И. Способ оценки аллергических проявлений в полости рта на акриловые пластмассы [Текст] / О.И. Жижикин, Т.П. Терешина, Ю.Г. Романова // Вестник стоматологии. – 2010. – № 2. – С. 13.

47. Жолудев, С.Е. Решение проблемы адаптации к съёмным конструкциям зубных протезов при полной утрате зубов [Текст] / С.Е. Жолудев, С.А. Гетте // Проблемы стоматологии. – 2016. – № 3. – С. 46-51.

48. Измерение биоэлектрической активности слизистой оболочки полости рта у стоматологических больных [Текст] / Е.Е. Васенев, И.Ф.

Алеханова, И.В. Старикова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №3. – С. 36-39.

49. Изучение полируемости современных термоинжекционных полимеров стоматологического назначения [Текст] / И.П. Рыжова, А.В. Цимбалистов, М.С. Саливончик [и др.] // Исследовательский журнал по фармацевтической, биологической и химической науке. – 2014. – № 5. – С. 1331–1334.

50. Изучение технологических свойств отечественных сплавов на основе кобальта и хрома [Текст] / К.Д. Алтынбеков, Б.Ж. Нысанова, А.К. Алтынбекова [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 1. – С. 503-506.

51. Ищенко, П.В. Математическая модель, ее состоятельность и факторы риска с учетом показателей при использовании традиционных и заявленных ортопедических конструкций у пациентов с генерализованным пародонтитом в стадии стабилизации [Текст] / П.В. Ищенко, А.В. Борисенко // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 1. – С. 46-48.

52. Казарина, Л.Н. Влияние иммунокорригирующей терапии на ионный и цитокиновый профиль ротовой жидкости пациентов [Текст] / Л.Н. Казарина, Е.В. Серхель, А.Е. Пурсанова // Здоровье и образование в 21 веке. – 2017. – Т. 19, № 10. – С. 94-96.

53. Каливраджиян, Э.С. Результаты микроскопии базисных полимеров [Текст] / Э.С. Каливраджиян, М.С. Саливончик // Зубной техник. – 2014. – № 22. – С. 31–34.

54. Каримов, С.М. Результаты ортопедического лечения пациентов с использованием дентальных имплантатов зарубежной системы [Текст] / С.М. Каримов, М.Ш. Султанов, Г.Э. Муллоджанов // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. – 2015. – № 1/4. – С. 213-215.

55. Карпук, И.Ю. Иммунопатология у пациентов с ортопедическими конструкциями в полости рта [Текст] / И.Ю. Карпук // Вестник ВГМУ. – 2014. –

Т. 13, № 4. – С. 29-35.

56. Карпук, И.Ю. Иммунологические фенотипы непереносимости стоматологических материалов [Текст] / И.Ю. Карпук // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 4. – С. 40-49.

57. Карпук, И.Ю. Алгоритмы оказания стоматологической помощи пациентам с непереносимостью стоматологических материалов [Текст] / И.Ю. Карпук // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 94-101.

58. Карпук, И.Ю. Выявление аллергии и гиперчувствительность к диоксиду и нитриду титана у пациентов с непереносимостью стоматологических материалов [Текст] / И.Ю. Карпук // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 106-112.

59. Карпук, И.Ю. Иммунодефицитные и аллергические биомаркеры непереносимости стоматологических материалов [Текст] / И.Ю. Карпук, Д.К. Новиков // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С.48-49.

60. Карпук, И.Ю. Спектр антител к кандидам и акрилу у пациентов с протезным стоматитом [Текст] / И.Ю. Карпук // Современная стоматология. – 2017. – № 2. – С. 73-76.

61. Карпук, И.Ю. Триптаза ротовой жидкости и IgE-антитела как маркер аллергического воспаления слизистой оболочки полости рта [Текст] / И.Ю. Карпук // Медицинская иммунология. – 2018. – № 1. – С. 99-106.

62. Карпук, Н.А. Влияние аллергических заболеваний на стоматологический статус пациентов [Текст] / Н.А. Карпук // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 4. – С. 56-61.

63. Клинико-эпидемиологическая оценка причин повторного ортопедического лечения больных с дефектами зубных рядов [Текст] / С.Ю. Максюков, А.С. Иванов, Д.С. Щепляков [и др.] // Главный врач Юга России. Стоматология. – 2015. – № 44. – С.13-15.

64. Клинические результаты применения металлокерамических

консольных протезов при ортопедическом лечении частичной потери зубов [Текст] / С.Н. Гаража, Е.К. Чвалун, Е.Н. Гришилова [и др.] // Актуальные аспекты современной стоматологии и имплантологии: 53-я Всерос. стоматолог. науч.-практ. конф. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2017. – С. 329-331.

65. Клинический случай протезирования пациента несъемными ортопедическими конструкциями с опорой на дентальные имплантаты [Текст] / А.А. Малолеткова, В.И. Шемонаев, С.М. Гаценко [и др.] // Современная ортопедическая стоматология. – 2016. – № 25. – С. 38-41.

66. Козырева, А.К. Сравнительная оценка пластмасс акрилового ряда горячей полимеризации и безмономерных термопластических акрилов [Текст] / А.К. Козырева, С.К. Хетагуров // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 30-32.

67. Кокорева, С.П. Прогнозирование развития пневмонии у детей при вспышке респираторного микоплазмоза [Текст] / С.П. Кокорева, О.А. Разуваев // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 921-927.

68. Комаров, Ф.И. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта [Текст] / Ф.И. Комаров, Ю.Л. Шевченко, А.К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2017. – Т. 2, № 83. – С. 13-15.

69. Комлев, С.С. Новый способ модификации бюгельного протеза в клинике ортопедической стоматологии [Текст] / С.С. Комлев // Современные проблемы гуманитарных и естественных наук: материалы XXX междунар. науч.-практ.конф. – Москва, 2016. – С. 199–202.

70. Коннов, В.В. Клинико-функциональная оценка применения частичных съемных пластиночных протезов на основе полиоксиметилена с удерживающими кламмерами и базисом из акриловой пластмассы [Текст] / В.В. Коннов, М.Р. Арутюнян // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 32.

71. Коннов, В.В. Методы ортопедического лечения дефектов зубных рядов [Текст] / В.В. Коннов, М.Р. Арутюнян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 399-403.

72. Костин, А.А. Прогнозирование развития рака предстательной железы. Мультидисциплинарный подход [Текст] / А.А. Костин, Н.Г. Кульченко, А.О. Толкачев // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2017. – № 1. – С. 60-67.

73. Кричка, Н.В. Клиническая картина аллергического стоматита, вызванного пластмассовым протезом [Текст] / Н.В. Кричка, Р.В. Билобров // Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием, посвященный 75-летию профессора Рузина Геннадия Петровича 2016. – С. 19.

74. Кулиева, Г.М. Несъемное протезирование с опорой на дентальные имплантаты [Текст] / Г.М. Кулиева, А.В. Брагин // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 198-201.

75. Лабунец, В.А. Повозрастной характер распространенности дефектов зубных рядов и дефектов коронковой части зубов, требующих ортопедического лечения у лиц молодого возраста [Текст] / В.А. Лабунец, Т.В. Диева, О.В. Лабунец // Одесский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 47-50.

76. Лебедев, К.А. Непереносимость зубопротезных материалов [Текст] / К.А. Лебедев, А.В. Митронин, И.Д. Понякина. – М.: Ленанд, 2018. – 208 с.

77. Лебеденко, И.Ю. Использование термопластов в клинике ортопедической стоматологии [Текст] / И.Ю. Лебеденко, Д.В. Серебров, О.И. Коваленко // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 58-60.

78. Лебеденко, И.Ю. Ортопедическая стоматология [Текст] / И.Ю. Лебеденко, Э.С. Каливарджиян. – Москва, 2014. – 186 с.

79. Легошин, С.Н. Применение съемных протезов с базисом из полиуретана у пациентов с непереносимостью акриловых базисных материалов [Текст] / С.Н. Легошин // Dental Forum. – 2012. – № 4. – С. 57-60.

80. Майборода, Ю.Н. Непереносимость материалов протезных конструкций [Текст] / Ю.Н. Майборода, М.В. Гоман, Э.В. Уряшева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 286-291.

81. Максюков, С.Ю. Анализ осложнения, недостатков и дефектов

повторного протезирования бюгельными и съёмными пластиночными протезами [Текст] / С.Ю. Максюков, Е.С. Беликова, А.С. Иванов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6. – 2013. – С. 130-134.

82. Мачарадзе, Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE [Текст] / Д.Ш. Мачарадзе // Педиатрия. – 2017. – № 2. – С. 121–127.

83. Миронова, Л.А. Особенности диагностики воспалительных изменений слизистой оболочки полости рта в ортопедической стоматологии [Текст] / Л.А. Миронова, И.С. Рединов // Соц. аспекты соврем. рос. стоматологии : матер. науч.-практ. конф. – Тверь, 2011. – С. 136–137.

84. Михайлова, Е.С. Факторы риска в развитии непереносимости стоматологических конструкционных материалов и протезных конструкций [Текст] / Е.С. Михайлова, А.В. Цимбалистов, М.А. Дубова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. – № 1. – С. 117-127.

85. Михайлова, М.В. Современное представление о диагностике и профилактике заболеваний в ортопедической стоматологии при изготовлении протезов на основе титановых сплавов [Текст] / М.В. Михайлова // Естественнаучные основы медико-биологических знаний: материалы всерос. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием: сб. тезисов конф. – Рязань: Рязан. гос.мед. ун-т им. И.П. Павлова, 2017. – С. 32-34.

86. Модель персонифицированного выбора стратегии реваскуляризации у пациентов с симультанным поражением каротидных и коронарных артерий: прогнозирование госпитальных исходов [Текст] / Р.С. Тарасов, А.Н. Казанцев, Е.С. Каган [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 60-70.

87. Морфометрические и прочностные характеристики капсулы височно-нижнечелюстного сустава в различные возрастные периоды [Текст] / И.В. Гайворонский, А.К. Иорданишвили, А.В. Колтунов [и др.] // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2013. – № 1. – С. 5-8.

88. Мунтян, Л.М. Частота виникнення, поширеність вторинних

часткових адентій та зубощелепних деформацій у осіб молодого віку [Текст] / Л.М. Мунтян, А.М. Юр // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 5. – С. 25-26.

89. Нидзельский, М.Я. Структурные изменения в зубных протезах, изготовленных из акриловых пластмасс, в разные сроки пользования ими и их влияние на ткани полости рта [Текст] / М.Я. Нидзельский, Л.Р. Криничко // Современная стоматология. – 2011. – № 5. – С. 88-91.

90. Нидзельский, М.Я. Повышение прочностных характеристик акриловых пластмасс для базисов съемных протезов с помощью электромагнитной технологии [Текст] / М.Я. Нидзельский, В.В. Кузнецов // Современная стоматология. – 2012. – № 2. – С. 99-101.

91. Нидзельский, М.Я. Дезинтеграция структуры в стоматологических протезах, изготовленных из акриловых пластмасс, в процессе пользования ими по данным электронной микроскопии [Текст] / М.Я. Нидзельский, Л.Р. Крынычко, В.В. Кузнецов // Современная стоматология. – 2013. – № 2. – С. 88-90.

92. Новиков, А.Ю. Воздействие базисного материала на слизистую оболочку полости рта [Текст] / А.Ю. Новиков, О.В. Беляева // Стоматология большого Урала на рубеже веков. К 100-летию Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера: материалы Всероссийского конгресса. – Пермь, 2015. – С. 44-47.

93. Обзор современных полимерных материалов, применяемых в производствах легкой промышленности [Текст] / О.Е. Гаврилова, Л.Л. Никитина, Н.С. Канаева [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 276-278.

94. Оптимизация адаптации к съемным пластиночным протезам пациентов пожилого возраста [Текст] / Т.Ф. Данилина, Т.А. Китаева, Б.Б. Сысоев [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3. – С. 12-14.

95. Опыт применения адгезионных мостовидных протезов при

замещении частичных дефектов зубных рядов [Текст] / Е.А. Буянов, И.Ю. Пчелин, В.И. Шемонаев [и др.] // Стоматология – наука и практика, перспективы развития: материалы юбилейной науч.-практ. конф., посвященной 55-летию стоматологического факультета ВолгГМУ; гл. ред. В. И. Петров. – Волгоград, 2017. – С. 59-61.

96. Ортопедическая стоматология [Текст] / С.И. Абакаров [и др.]; под ред. проф. И.Ю. Лебедеко, С.Д. Арутюнова, А.Н. Ряховского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 817 с.

97. Ортопедическое лечение пациентов с частичной потерей зубов несъемными металлокерамическими протезами. Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации: учеб. Пособие [Текст] / Г.Л. Саввиди, К.Г. Саввиди, А.В. Белова [и др.]. – Тверь: Твер. гос. мед. акад. М-ва здравоохранения РФ, 2016. – 32 с.

98. Оценка местного иммунитета полости рта у пациентов с несъемными эстетическими ортопедическими конструкциями и воспалительными заболеваниями пародонта [Текст] / А.И. Булгакова, И.Р. Шафеев, И.В. Валеев [и др.] // Пародонтология. – 2016. – № 2. – С. 57-60.

99. Палійчук, І.В. Визначення схильності до виникнення протезних стоматитів на основі стану спадкового апарату в пацієнтів із частковими дефектами зубних рядів до протезування за допомогою знімних конструкцій зубних протезів [Текст] / І.В. Палійчук // Современная стоматология. – 2015. - № 2. – С. 109-113.

100. Палийчук, И.В. Определение склонности к возникновению протезного стоматита на основе показателей местного иммунитета, микробиоценоза ротовой полости и состояния иммунной системы у пациентов с частичными дефектами зубных рядов до протезирования при помощи съёмных конструкций зубных протезов [Текст] / И.В. Палийчук // Современная стоматология. – 2015. – № 1. – С. 72-76.

101. Патологические процессы, инициированные металлокерамическими зубными протезами [Текст] / В.А. Правдивцев, В.Р. Шашмурина, С.К. Кириллов

[и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 30-34.

102. Патология слизистой оболочки полости рта токсико-аллергического генеза при ортодонтическом лечении [Текст] / С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, Д.О. Замулин [и др.] // Актуальные вопросы клинической стоматологии. Сборник научных работ. – 2016. – С. 43–47.

103. Петерсен, П.Э. Распространенность стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровье полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения [Текст] / П.Э. Петерсен, Э.М. Кузьмина // Dental Forum. – 2017. – № 1. – С. 2-11.

104. Петров, Р.В. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы [Текст] / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, В.А. Черешнев // Вестник Российского Фонда Фундаментальных Исследований. – 2017. – № 1. – С. 96-119.

105. Пинчукова, А.А. Изменение микрофлоры полости рта, связанные с ношением полных съёмных пластиночных протезов [Текст] / А.А. Пинчукова, О.В. Руденко // Молодой ученый. – 2014. – № 3. – С. 146-148.

106. Пирвердиев, Э.А. Изготовление каркасов бюгельных протезов из термопластических материалов на основе полиоксиметилена [Электронный ресурс] / Э.А. Пирвердиев, М.В. Воробьева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 362. Режим доступа: <https://medconfer.com/files/archive/2017-01/2017-01-5-T-10703.pdf> [дата обращения: 10.01.2019].

107. Профилактика и фармакологическая коррекция патологических изменений слизистой оболочки полости рта при применении частичных съёмных пластиночных протезов [Текст] / Р.В. Комолов, В.А. Кунин, Г.А. Батищева, Ю. Н.Чернов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. –Т. 13, № 4. – С. 790-793.

108. Профилактика токсико-аллергических осложнений при пользовании съёмными пластиночными протезами и ортодонтическими аппаратами [Текст] / А.В. Подопригора, А.В. Сущенко, В.И. Кукуев [и др.] // Science, technology and

life – 2015: proceedings of materials the International scientific conference / ed.: L. I. Savva [et al.]. – Karlovy Vary; Kirov: Skleněný Mústek MCNIP, 2016. – С. 442-447.

109. Профилактические мероприятия у пациентов с ортопедическими конструкциями из термопластических полимеров [Текст] / А.Н. Морозов [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – № 69. – С. 67-72.

110. Пути повышения эффективности съемного зубного протезирования [Текст] / А.М. Сафаров, Л.Б. Акперли, А.Н. Ниязов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – Т. 148, № 1. – С. 19–24.

111. Результаты растровой электронной микроскопии поверхности и структуры современных базисных полимеров [Текст] / И.П. Рыжова, А.В. Цимбалистов, М.С. Саливончик [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 909-912.

112. Роль и значение внедрения программы профилактики заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста [Текст] / К.Г. Сеферян, С.Д. Гришечкин, М.С. Гришечкин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1. – С. 125-129.

113. Роль нарушений протеолитической системы в патогенезе протезного стоматита [Текст] / О.М. Лавровская, Я.А. Лавровская, С.К. Северинова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – №1. – С. 164-169.

114. Роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии посттравматического остеомиелита нижней челюсти [Текст] / Е.В. Паскова, Е.В. Маркелова, К.И. Шахгельдян [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, №5. – С. 953-958.

115. Романова, Ю.Г. Особенности эксплуатации акрилового зубного протеза при хроническом кандидозе полости рта [Текст] / Ю.Г. Романова, В.В. Лепский // Вестник стоматологии. – 2011. – № 3. – С. 70-72.

116. Рыжова, И.П. Диагностика воспалительно-аллергических реакций в стоматологической практике [Текст] / И.П. Рыжова, В.Ю. Денисова, Н.М. Погосян // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – № 1. – С. 150-154.

117. Сафаров, А.М. Состояние слизистой оболочки протезного ложа при съемном протезировании [Текст] / А.М. Сафаров // Вісник стоматології. – 2010. – № 2. – С. 121-123.

118. Современная концепция патогенеза atopических заболеваний [Текст] / С.Ю. Петрова, С.В. Хлгатын, В.М. Бержец [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 1. – С. 72-79

119. Сорокин, Е. В. Особенности протезирования при частичной потере зубов в современной ортопедической стоматологии [Текст] / Е.В. Сорокин // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 4. – С. 106–109.

120. Сравнительная характеристика физико-химических свойств и микробной адгезии базисных акриловых пластмасс с различными способами полимеризации: лабораторное исследование [Текст] / А.Е. Верховский, Н.Н. Аболмасов, Е.А. Федосов [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 17-20.

121. Стоматологический статус населения Дальневосточного региона [Текст] / Г.И. Оскольский, И.Д. Ушницкий, А.В. Юркевич [и др.] // Эндодонтия Today. – 2012. – № 3. – С. 10-13.

122. Тарбаева, Д.А. Бинарная логистическая регрессия в прогнозировании тяжелых форм гриппа у беременных [Текст] / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая, Д.М. Серкин // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – №4. – С. 112-116.

123. Терешина, Т.П. Связь между гигиеническим состоянием полости рта и степенью аллергической реакции на акриловые пластмассы [Текст] / Т.П. Терешина, К.Н. Косенко, О.И. Жижикин // Вестник стоматологии. – 2011. – № 2. – С. 140.

124. Тимачева, Т.Б. Особенности использования пациентами съемных пластиночных протезов из термопластических материалов [Текст] / Т.Б. Тимачева, Д.В. Михальченко, А.В. Михальченко // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9. – С. 246–248.

125. Титов, П.Л. Аллергические реакции и непереносимость материалов,

используемых в клинике ортопедической стоматологии [Текст] / П.Л. Титов, П.Н. Мойсейчик, Г.П. Богдан // Современная стоматология. – 2010. – № 1. – С. 39-45.

126. Титов, П.Л. Аллергические реакции к компонентам стоматологических материалов. Диагностика [Текст] / П.Л. Титов, П.Н. Мосейчук, А.М. Матвеев // Современная стоматология. – 2017. – № 2. – С. 28-33.

127. Трансбуккальный метод диагностики аллергии по увеличению пероксидазной активности в слюне [Текст] / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, И.Ю. Карпук [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 4. – С. 35-43.

128. Трегубов, И.Д. Обоснование к применению современных полимерных материалов в клинике ортопедической стоматологии и ортодонтии [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.Д. Трегубов. – Волгоград, 2007. – 25 с.

129. Тытук, С.Ю. Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / С.Ю. Тытук, А.К. Иорданишвили. – М., 2016. – 144 с.

130. Ушакова, В.А. Изготовление бюгельных протезов из современных материалов [Текст] / В.А. Ушакова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 6. – С. 110–114.

131. Факторы риска и прогнозирование нарушений голоса после хирургического лечения заболеваний щитовидной и околощитовидных желез [Текст] / П.С. Ветшев, П.Л. Янкин, В.А. Животов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – 4. – С. 5-14.

132. Фримель, Г. Иммунологические методы [Текст] / Г. Фримель. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.

133. Хроническая крапивница: подход к диагностике среди узких специалистов и врачей общей практики в России [Текст] / П.В. Колхир, О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин [и др.] // Российский журнал кожных и венерических

болезней. – 2015. – № 1. – С. 45-51.

134. Цимбалистов, А.В. Диагностика непереносимости конструкционных стоматологических материалов в клинике ортопедической стоматологии [Текст] / А.В. Цимбалистов, А.А. Лобановская, Е.С. Михайлова // Дентал Юг. – 2012. – № 2. – С. 30-32.

135. Чайковська, І.В. Методика підготовки проб слини для визначення фактору некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну-8 / І.В. Чайковська, О.С. Прилущкий, Е.А. Майлян // Імунологія та алергологія. – 2005. – №3. – С.48-51.

136. Чиркова, Н.В. Клинико-экспериментальное исследование стоматологических материалов, модифицированных наноразмерными частицами кремния [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.В. Чиркова. – Воронеж: ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко, 2013. – 39 с.

137. Шубцов, Д.Н. Разработка метода диагностики индивидуальной переносимости различных базисных пластмасс [Текст] / Д.Н. Шубцов, В.Г. Шутурминский // Украинский стоматологический альманах. – 2011. – № 2. – С. 83-85.

138. Шхагапсоева, К.А. Состояние слизистой оболочки полости рта у лиц, пользующихся съёмными протезами [Текст] / К.А. Шхагапсоева, Ж.Л. Шогенова, С.Ю. Карданова // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 2, № 12. – С. 27–30.

139. Штана, В.С. Обзор современных базисных полимеров в ортопедической стоматологии [Текст] / В.С. Штана, И.П. Рыжова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42, № 2. – С. 224-234.

140. Шутурминский, В. Г. Результаты изучения распространенности протезных стоматитов у лиц, протезируемых съёмными пластиночными протезами [Текст] / В.Г. Шутурминский // Интегративная антропология. – 2015. – № 1. – С. 50-54.

141. Хоранова, Н.А. Медико-социальные аспекты специальной ортодонтической подготовки пациентов с зубочелюстными аномалиями при

частичной вторичной адентии перед постоянным протезированием. Краткий обзор литературы [Текст] / Н.А. Хоранова, А.В. Фомина // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 11, № 2. – 349-355.

142. Янишен, И.В. Клинически-ориентированные технологии обеспечения качества ортопедического лечения: сравнительная оценка качества акриловой пластмассы горячей полимеризации [Текст] / И.В. Янишен, П.С. Запара // Стоматология славянских государств: сб. тр. по материалам VIII Междунар. науч.-практ. конф.; под ред. А.В. Цимбалистова, Б.В. Трифонова, А.А. Копытова. – Белгород, 2015. – С. 369–372.

143. Ярцева, А.В. Алгоритм профилактики и диагностики аллергонепереносимости зубопротезных материалов [Текст] / А.В. Ярцева, Н.А. Миронова // Формирование новой парадигмы научно-технического развития – 2018: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, 30 мая 2018. – Белгород, 2018. – С.117-121.

144. Acrylic Resin Cytotoxicity for Denture Base-Literature Review [Text] / M.C. Goiato, E. Freitas, D. dos Santos [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 679-686.

145. Allergies to dental materials and effectiveness of treatment in the north-eastern region of Hungary [Text] / M. Szepesi, T. Radics, G. Vitályos [et al.] // Fogorv. Sz. – 2014. – Vol. 107, № 4. – P. 135-139.

146. Anderson, S.E. Occupational allergy [Text] / S.E. Anderson, C. Long, G.S. Dotson // Eur. Med. J. [Chelmsf]. – 2017. – Vol. 2, № 2. – P. 65-71.

147. Arafa, K.A. Effect of Different Denture Base Materials and Changed Mouth Temperature on Dimensional Stability of Complete Dentures [Electronic Resource] / K.A. Arafa // International Journal of Dentistry. – 2016. – Vol. 2016. Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/ijd/2016/7085063/>

148. A resin acrylic and plaster solder index technique for realigning an illfitting fixed partial denture framework [Text] / J. Antonelli, T.L. Hottel, S.C. Siegel [et al.] // General dentistry details. – 2009. – Vol. 57, № 6. – P. 637-643.

149. A review of adaptive mechanisms in cell responses towards oxidative

stress caused by dental resin monomers [Text] / S. Krifka, G. Spagnuolo, G. Schmalz [et al.] // *Biomaterials*. – 2013. – Vol. 34, № 19. – P. 4555-4563.

150. Bangdiwala, S.I. Regression: binary logistic [Text] / S.I. Bangdiwala // *Int. J. Inj. Contr. Saf. Promot.* – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 336-338.

151. Biocompatibility of polymethylmethacrylate resins used in dentistry [Text] / R. Gautam, R.D. Singh, V.P. Sharma [et al.] // *Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* – 2012. – Vol. 100. – P. 1444-1450.

152. Biodegradation of acrylic based resins: a review [Text] / A.F. Bettencourt, L.M. Pinheiro, M.F. Castro [et al.] // *Dental Materials*. – 2010. – Vol. 26, № 5. – P. 171-180.

153. Campos, C.H. Implant-supported removable partial denture improves the quality of life of patients with extreme tooth loss [Text] / C.H. Campos, T.M. Gonçalves, R.C. Garsia // *Brazilian dental journal*. – 2015. – Vol. 26, № 5. – P. 463–467.

154. Chopde, N.J. Microbial colonization and their relation with potential cofactors in patients with denture stomatitis [Text] / N.J. Chopde // *Contemp Dent Pract.* – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 456-459.

155. Clinical application of removable partial dentures using thermoplastic resin-part I: definition and indication of non-metal clasp dentures [Text] / K. Fueki, C. Ohkubo, M. Yatabe [et al.] // *J. Prosthodont. Res.* – 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 3-10.

156. Contact allergy to dimethacrylate [Text] / R. Vaswani, S.J. Kim, A. Sanchez [et al.] // *Cutis*. – 2012. – Vol. 89. – P. 10-12.

157. Denture-related stomatitis is associated with endothelial dysfunction [Electronic Resource] / J. Maciąg, G. Osmenda, D. Nowakowski [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25045683>

158. Dillon, S. Dentures for Randomised Controlled Trials [Text] / S. Dillon, T.P. Hyde // *Prosthodont Restor Dent.* – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 70-77.

159. Effects of Laboratory Disinfecting Agents on Dimensional Stability of Three Commercially Available Heat-Cured Denture Acrylic Resins in India: An In-Vitro Study [Text] / J.M. Basavanna, R.H. Jujare, R.K. Varghese [et al.] // *J. Clin.*

Diagn. Res. – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 27-31.

160. Evaluation of elderly patients adaptation to removable dentures [Text] / K.A. Ershov, A.V. Sevbitov, A.E. Dorofeev [et al.] // Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 1638-1641.

161. Failure analysis of dental prosthesis [Text] / F. Miculescu, M. Miculescu, A. Berbecaru [et al.] // Handbook of Bioceramics and Biocomposites / ed. I.V. Antoniac. – Cham: Springer International Publishing, 2016. – P. 1217-1246.

162. Failures in the rehabilitation treatment with removable partial dentures [Text] / B. Benso, A.C. Kovalik, J.H. Jorge [et al.] // Acta Odontol. Scand. – 2013. – Vol. 71, № 6. – P. 1351-1355.

163. Junttila, I.S. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes [Electronic Resource] / I.S. Junttila // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P. 888. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001902/>

164. Kubo, M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation [Text] / M. Kubo // Immunol. Rev. – 2017. – Vol. 278, № 1. – P. 162-172.

165. Müller, F. Tooth loss and dental prostheses in the oldest old [Text] / F. Müller, M. Schimmel // European Geriatric Medicine. – 2010. – Vol. 1, № 4. – P. 239.

166. Murphy, C.N. The International Organization for Standardization (ISO): global governance through voluntary consensus [Text] / C.N. Murphy, J. Yates. – Routledge, 2009.

167. Oettgen, H.C. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases [Text] / H.C. Oettgen // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 137, № 6. – P. 1631-1645.

168. Oral ecosystem in elderly people [Text] / M.H. Lacoste-Ferré, S. Hermabessière, F. Jézéquel, Y. Rolland // Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 144-150.

169. Periimplantitis [Text] / F. Schwarz, J. Derks, A. Monje [et al.] // Journal

of Clinical Periodontology. – 2018. – Vol. 45, № 20. – P. 246-266.

170. Petersen, P.E. World Health Organization global policy for improvement of oral health - World Health Assembly 2007 [Text] / P.E. Petersen // International Dental Journal. – 2008. – Vol. 58, № 3. – P. 115-121.

171. Pfeiffer, P. Repair strength of hypoallergenic denture base materials [Text] / P. Pfeiffer // Journal Prosthetic Dentistry. – 2008. – Vol. 100. – P. 292–301.

172. Rashid, H. Allergic effects of the residual monomer used in denture base acrylic resins [Text] / H. Rashid, Z. Sheikh, F. Vohra // Eur. J. Dent. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 614-619.

173. Recommendation to include hydroxyethyl (meth)acrylate in the British baseline patch test series [Electronic Resource] / S. Rolls, M.M. Chowdhury, S. Cooper [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2019. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30703264>

174. Richardson, A.M. Understanding statistical principles in linear and logistic regression [Text] / A.M. Richardson, G. Joshy, C.A. D'Este // Med. J. Aust. – 2018. – Vol. 208, № 8. – P. 332-334.

175. Role of dental restoration materials in oral mucosal lichenoid lesions [Text] / R. Sharma, S. Handa, D. De [et al.] // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2015. – Vol. 81, № 5. – P. 478-484.

176. Sabir, M. Milk as Desensitizing Agent for Treatment of Dentine Hypersensitivity Following Periodontal Treatment Procedures [Text] / M. Sabir, M.N. Alam // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – Vol. 9, № 11. – P. 22-25.

177. Salloum, A.M. Effect of three investing materials on tooth movement during flasking procedure for complete denture construction [Text] / A.M. Salloum // Saudi Dent. J. – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 56-61.

178. Sensitization to palladium and nickel in Europe and the relationship with oral disease and dental alloys [Text] / J. Muris, A. Goossens, M. Gonçalo [et al.] // Contact Dermatitis. – 2015. – Vol. 72, № 5. – P. 286-296.

179. Spencer, A. Acrylate and methacrylate contact allergy and allergic contact disease: a 13-year review [Text] / A. Spencer, P. Gazzani, D.A. Thompson //

Contact Dermatitis. – 2016. – Vol. 75, № 3. – P. 157-164.

180. Stark, J.M. The Metabolic Requirements of Th2 Cell Differentiation [Electronic Resource] / J.M. Stark, C.A. Tibbitt, J.M. Coquet // Front Immunol. – 2019. – № 10. – P. 2318. Режим доступа:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31611881>

181. Stoltzfus, J.C. Logistic regression: a brief primer [Text] / J.C. Stoltzfus // Acad. Emerg. Med. – 2011. – Vol. 18, №10. – P. 1099-1104.

182. Syed, M. Allergic Reactions to Dental Materials – A Systematic Review [Text] / M. Syed, R. Chopra, V. Sachdev // J Clin Diagn Res. – 2015. – Vol. 9, № 10. – P. 4-9.

183. Synthesis and biological evaluation of PMMA/MMT nanocomposite as denture base material [Text] / J. Zheng, Q. Su, C. Wang [et al.] // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2011. – Vol. 22. – P. 1063-1071.

184. Systemic allergic contact dermatitis associated with allergy to intraoral metals [Electronic Resource] / P.D. Pigatto, L. Brambilla, S. Ferrucci [et al.] // Dermatol Online J. – 2014. – Vol. 20, № 10. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pigatto+PD%2C+Brambilla+L%2C+Ferrucci+S+2014>

185. The effect of time and storage environment on dimensional changes of acrylic resin post patterns [Text] / M. Sabouhi, S. Nosouhian, M. Dakhilalian [et al.] // Open Dent. J. – 2015. – № 9. – P. 87-90.

186. The importance of a two-step impression procedure for complete denture fabrication: a systematic review of the literature [Text] / R.R. Regis, C.C. Alves, S.S. Rocha [et al.] // Journal of Oral Rehabilitation. – 2016. – Vol. 43, № 10. – P. 771-777.

187. The rising trend in allergic contact dermatitis to acrylic nail products [Text] / Q. Le, J. Cahill, A. Palmer-Le [et al.] // Austral. J. Dermatol. – 2015. – Vol. 56, № 3. – P. 221-223.

188. The use of Implants to Improve Removable Partial Denture Function [Text] / M.J. Pimentel, J.P. Arréllaga, A. Bacchi [et al.] // Journal Indian Prosthodontic Societe. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 243-247.

189. Tracing IgE-Producing Cells in Allergic Patients [Electronic Resource] / J. Eckl-Dorna, S. Villazala-Merino, N.J. Campion [et al.] // *Cells*. – 2019. – № 9. – pii: E994. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31466324>
190. Uitto, V.J. The association of oral microbiota and general health [Text] / V.J. Uitto, K. Nylund, P. Pussinen // *Duodecim*. – 2012. – Vol. 128, № 12. – P. 1232-1237.
191. Unmet diagnostic needs in contact oral mucosal allergies [Text] / P.L. Minciullo, G. Paolino, M. Vacca [et al.] // *Clin. Mol. Allergy*. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 10.
192. Water Sorption and Flexural Strength of Thermoplastic and Conventional Heat-Polymerized Acrylic Resins [Text] / M.A. Hemmati, F. Vafaei, H. Allahbakhshi [et al.] // *J. Dent. [Tehran]*. – 2015. – Vol. 12, № 7. – P. 478-484.
193. Wu, L.C. The production and regulation of IgE by the immune system [Text] / L.C. Wu, A.A. Zarrin // *Nat. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 247-259.
194. Zhu, J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production [Text] / J. Zhu // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 75, №1. – P. 14-24.
195. Zissis, A. Measurement methods used for the determination of dimensional accuracy and stability of denture base materials [Text] / A. Zissis, R. Huggett, A. Harrison // *J. Dent.* 2011. – Vol. 19, № 4. – P. 199-206.