

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

ПРИМЕНЕНИЕ АППЛИКАЦИОННЫХ ПРОБ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ НИКЕЛЯ

КАРПУК Н.А.*, КАРПУК И.Ю.***, НОВИКОВ Д.К.*, КУБРАКОВ К.М.***

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

Резюме. Разработан и клинически апробирован метод аппликационного тестирования с раствором соли NiCl_2 для выявления сенсибилизации организма к никелю.

Обследованы пациенты с непереносимостью металлов ($n=43$) и практически здоровые пациенты ($n=40$), которые составили контрольную группу.

Установлено, что наиболее оптимальной концентрацией раствора соли NiCl_2 для постановки аппликационных накожных проб является 3%. Концентрации раствора соли NiCl_2 0,5 и 1% недостаточны для более достоверного выявления аллергии к никелю у пациентов с непереносимостью металлов. При концентрации раствора соли NiCl_2 5% появляется большое количество положительных реакций в контрольной группе, что позволяет отнести данную концентрацию к токсичной.

Предлагаемый нами подход к диагностике аллергии на металлы помогает избежать ложноположительных реакций, возникновение которых может стать результатом неправильной концентрации раствора соли NiCl_2 .

Ключевые слова: аллергия, концентрация соли никеля, кожные пробы, диагностика.

Abstract. The method of application testing with the solution of NiCl_2 salt to reveal the sensitization of an organism to nickel has been developed and clinically proved.

Patients with intolerance to metals ($n=43$) and practically healthy patients ($n=40$) were examined, who constituted the control group.

It has been established that the optimal concentration of the solution of NiCl_2 salt for conducting application tests is 3%. Concentrations of the solution of NiCl_2 salt of 0,5 and 1% are insufficient for more reliable detection of allergy to nickel in patients with intolerance to metals. When the concentration of the solution of NiCl_2 salt is 5% many positive reactions in the control group are observed that allows to consider the given concentration as toxic.

This approach to the diagnosing of allergy to metals offered by us helps to avoid false-positive reactions the occurrence of which can result from wrong concentration of the solution of NiCl_2 salt.

Повышение чувствительности к никелю является главной причиной контактно-аллергического дерматита, вызванного металлическими изделиями [1, 2].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, тел. 8 (0212) 22-53-80 – Карпук Н.А.

В Республике Беларусь проблеме непереносимости металлов посвящен ряд исследований [3, 4, 5, 6], что указывает на ее высокую актуальность, однако эти исследования посвящены изучению повышенной чувствительности к металлам, входящим в состав стоматологических сплавов. Симптомы непереносимости зубопротезных материалов в полости рта могут являться как признаками со-

матических заболеваний, так и заболеваний органов полости рта. Отсутствие четко выраженных патогномичных симптомов, характерных только для аллергии на зубопротезные материалы, не позволяет в большинстве случаев точно установить аллергическую этиологию непереносимости, что мешает адекватной оценке диагностической эффективности методик, предлагаемых для диагностики аллергии на никель.

Одним из методов диагностики аллергии является постановка кожных тестов. Но, несмотря на достижения в области диагностики аллергии на металлы, специалисты сталкиваются с проблемой неясных результатов кожных тестов [7], что связано с токсическими и сомнительными результатами, которые обусловлены ошибками при их постановке. Например, при выборе высоких концентраций солей металлов могут возникать неспецифические токсические реакции, низкие концентрации могут стать предпосылкой для возникновения ложноотрицательных результатов.

Анализ специальной литературы убедительно показывает, что нет точных данных о воздействии на организм солей металлов в различных концентрациях при постановке аппликационных проб (АП). Так, Л.Д. Гожая предлагает использовать высокотоксичный бихромат калия $K_2Cr_2O_7$ в концентрации 0,5%, который по степени воздействия на организм относится к веществам 1-го класса опасности, а хлорид никеля в виде 5% раствора [8]. Остается неясным, из каких данных исходила автор при выборе солей и их концентраций.

Другие авторы [9] предлагают использовать 3% растворы сульфатов и хлоридов, хотя очевидно, что разные соли металлов различны по степени токсического воздействия на организм.

В большинство панелей для определения аллергии к металлам входят растворы солей Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Ti^{3+} , Zn^{2+} и т.д. в концентрациях порядка 1 г/100мл или 1 моль/л. Однако они могут различаться использованными в их изготовлении растворителями (вода, спирт, масла, вазелин), анионами (хлориды, сульфаты, нитраты и т.д.). Это обуславливает определенную вариабельность полу-

чаемых результатов. Так как панели включают в основном вещества, имеющие наиболее высокий аллергенный потенциал, в принципе получаемые результаты имеют определенный параллелизм, что позволяет использовать эти панели в клинических целях [10], но остается неясной достоверность результатов такой диагностики.

Таким образом, существует необходимость в определении нетоксичных концентраций солей металлов для постановки аппликационных проб.

Целью исследования было установить оптимальную концентрацию растворов $NiCl_2$ в качестве аллергена путем постановки аппликационных проб для выявления сенсibilизации к нему.

Методы

Проведено обследование 83 пациентов в возрасте от 39 до 73 лет, из них 6 мужчин и 77 женщин. Из числа обследованных больных нами было сформировано 2 группы.

В первую группу вошли 43 пациента, направленные в клинику кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» с непереносимостью металлов, входящих в состав металлических изделий (застежек на одежде, бижутерии, посуды, монет, наручных часов, дентальных сплавов).

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

Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в работе.

Сформированные группы сопоставимы по возрастной и половой категориям.

Симптомы непереносимости зубопротезных материалов в полости рта могут являться как признаками соматических заболеваний, так и заболеваний органов полости рта. Отсутствие четко выраженных патогномичных симптомов, характерных только для аллергии на металлы, обусловило выбор критериев включения и исключения пациентов в/из исследование(я), выработанных для исключения других причин возникновения симптомов непереносимости металлов (табл. 1).

Для снижения роли гальванических токов в этиологии развивавшихся симптомокомплексов в исследуемой группе, пациенты с наличием в полости рта двух и более разнородных сплавов (например, штампованно-паянного и литого мостовидного протеза) исключались из исследования. Но у некоторых пациентов с наличием одного типа

причинной конструкции, включенных в исследование, определялись гальванотоки, наличие которых мы связываем не с общепринятым представлением о коррозии и наличием индуцированных гальванических токов металлическими зубопротезными материалами в полости рта, а с наличием хронического аллергического или неспецифического воспаления за счет сенсibilизации системы иммунитета к металлам.

Аллергообследование пациентов началось с заполнения анкеты, разработанной нами, что позволило выявить детали аллергологического анамнеза, имеющего важное значение в диагностике непереносимости, отметить наличие сопутствующей патологии органов и систем, что служило поводом для назначения дополнительных консультаций специалистов соответствующего профиля, провести анализ клинических аспектов жалоб у пациентов с возникшими симптомами непереносимости.

С целью исключения ложноположительных реакций при оценке кожных проб, кото-

Таблица 1

Критерии включения/исключения пациентов в/из исследование(я)

Критерии включения	Критерии исключения
Наличие причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлического изделия и фактом контакта с ним	Отсутствие причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлического изделия и фактом контакта с ним
Отсутствие кандидоза в полости рта	Наличие кандидоза в полости рта
Пациенты, не принимающие регулярно стероидные и/или нестероидные препараты	Регулярный прием стероидных и/или нестероидных препаратов
Наличие одного типа причинной конструкции во рту пациента	Наличие двух и более разнородных сплавов во рту пациента
Пациенты, не принимающие антигистаминные препараты	Пациенты, принимающие антигистаминные препараты
Отсутствие хронических заболеваний ЖКТ	Наличие хронических заболеваний ЖКТ
Информированное согласие на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом	Отказ от прохождения всего объема исследований, предусмотренных протоколом
Возраст от 18 лет и старше	Возраст менее 18 лет

рые возникают при расчесывании кожи в области последних, пластырь с аллергеном наклеивался в область спины по правой и левой лопаточным линиям.

Для постановки кожных проб в качестве тестовой субстанции нами была использована соль NiCl_2 , встречающаяся в составе неблагородных сплавов, которая характеризовалась чистотой 99,9%.

Всем участникам исследования в двух группах с целью подбора нетоксичных концентраций соли металла осуществлялась постановка аппликационного накожного теста с раствором соли NiCl_2 в различных концентрациях: 0,5, 1, 3 и 5%, на вазелиновой основе с использованием в качестве аппликатора лейкопластыря «Унипласт Фиксирующий» 5X500 см. Результаты постановки АП оценивались через 3, 24 и 48 часов.

В качестве негативного контроля использовался чистый медицинский вазелин.

Обновление диагностических растворов проводили не реже, чем через 2-3 недели.

Интерпретация результатов кожного тестирования проводилась согласно общепринятой методике [11, с. 165].

Исследование одобрено этическим комитетом Витебской областной клинической больницы.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Аппликационные пробы с раствором соли NiCl_2 (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3 часа после постановки были отрицательными (табл. 2).

Через 24 часа число отрицательных реакций составило 33 (76,7%), сомнительных – 3 (7%), слабоположительных – 6 (14%), положительных – 1 (2,3%). По истечении 48 часов количество отрицательных реакций составило 30 (69,8%), слабоположительных – 10 (23,2%) и положительных – 3 (7%).

Таблица 2

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl_2 (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+-	+	++	+++	
3	43 (100%)	-	-	-	-	0
24	33 (76,7%)	3 (7%)	6 (14%)	1 (2,3%)	-	10 (23,3%)
48	30 (69,8%)	-	10 (23,2%)	3 (7%)	-	13 (30,2%)

Таблица 3

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl_2 (0,5%) в контрольной группе пациентов ($n=40$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+-	+	++	+++	
3	40 (100%)	-	-	-	-	0
24	40 (100%)	-	-	-	-	0
48	40 (100%)	-	-	-	-	0

Результаты обследования пациентов контрольной группы (n=40) свидетельствуют о том, что концентрация 0,5% раствора соли NiCl₂ не вызывает реакций со стороны кожи (табл. 3).

Результаты проведения АП с раствором соли NiCl₂ (1%) полностью совпали с вышеописанными данными по концентрации 0,5% для опытной и контрольной групп пациентов.

Интерес вызвали данные, полученные в результате постановки АП с 3% раствором соли NiCl₂. Через 3 часа после постановки результаты АП были отрицательными (табл. 4).

Спустя 24 часа реакции на 3% раствор соли NiCl₂ были отрицательными у 23 (53,5%), сомнительными – у 3 (7%), слабоположительными у 10 (23,3%), положительными – у 7 (16,2%) пациентов, а в контрольной группе была зарегистрирована одна слабоположительная реакция (табл. 4).

Через 48 часов, после постановки АП, было отмечено 5 (11,6%) слабоположительных реакций, 14 (32,6%) положительных и 5 (11,6%) сильноположительных реакций у пациентов с непереносимостью металлов (табл. 4).

Возникновение сомнительных реакций в контрольной группе можно объяснить либо наличием скрытой сенсibilизации к металлам, либо превышением порога токсичности данной соли в отношении кожи (табл. 5).

При постановке АП с раствором соли NiCl₂ (5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3 часа было отмечено 10 (23,3%) сомнительных и 4 (9,3%) слабоположительные реакции (табл. 6).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 19 (44,2%), сомнительных – 2 (4,6%), слабоположительных – 9 (20,9%), положительных 7 (16,3%), сильноположительных – 6 (14%).

В контрольной группе пациентов (n=40) через 3 часа отмечено 3 (7,5%) сомнительных и 1 (2,5%) слабоположительная реакция, что вызвало у нас настороженность в отношении токсичности для данной концентрации раствора соли NiCl₂, а через 24 часа было выявлено 2(5%) слабоположительные, 1 (2,5%) положительная и 3 (7,5%) сильноположительные реакции (табл. 7).

Таблица 4

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl₂ (3%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+-	+	++	+++	
3	43 (100%)	-	-	-	-	0
24	23 (53,5%)	3 (7%)	10 (23,3%)	7 (16,2%)	-	20 (46,5%)
48	19 (44,2%)	-	5 (11,6%)	14 (32,6%)	5 (11,6%)	24 (55,8%)

Таблица 5

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl₂ (3%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+-	+	++	+++	
3	40 (100%)	-	-	-	-	0
24	39 (97,5%)	1 (2,5%)	-	-	-	1 (2,5%)
48	39 (97,5%)	1 (2,5%)	-	-	-	1 (2,5%)

Таблица 6

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl₂ (5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+ -	+	++	+++	
3	29 (67,4%)	10 (23,3%)	4 (9,3%)	-	-	14 (32,6%)
24	19 (44,2%)	2 (4,6%)	9 (20,9%)	7 (16,3%)	6 (14%)	24 (55,8%)

Таблица 7

Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли NiCl₂ (5%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций (абс. (%)) и их выраженность					Всего положительных реакций
	-	+ -	+	++	+++	
3	36 (90%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	-	-	4 (10%)
24	34 (85%)	-	2 (5%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)	6 (15%)

Пациенты контрольной группы отмечали сильный зуд и жжение. Большое количество положительных реакций, их быстрое возникновение уже через 3 часа после постановки АП (характерно для контактного дерматита токсического генеза) у пациентов контрольной группы, по сравнению с вышеописанными результатами АП для концентраций 0,5%; 1% и 3%, а также этические соображения, послужили основанием для прекращения постановки АП с 5% раствором соли NiCl₂.

Заключение

Неправильно подобранная концентрация может стать причиной возникновения ложноположительных результатов АП в случае выбора высокой концентрации раствора соли, и ложноотрицательных результатов – в случае низкой, что и подтвердили наши исследования.

Проведение АП с раствором соли NiCl₂ в концентрациях 0,5% и 1% в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) показало, что через 3 часа сомнительные и положительные реакции отсутствовали, а

через 24 и 48 часов появлялись положительные реакции в опытной группе пациентов. В контрольной группе пациентов (n=40) сомнительные и положительные реакции отсутствовали и через 48 часов, что говорит об отсутствии токсического эффекта для данной концентрации. Однако такая концентрация раствора соли оказалась явно недостаточной для более точного выявления сенсибилизации, по сравнению с 3% раствором соли NiCl₂, при которой количество положительных реакций в исследуемой группе увеличилось на 50% через 24 часа после постановки, по сравнению с концентрациями 0,5% и 1% (табл. 2, 4), в то время как в контрольной группе была зарегистрирована одна сомнительная реакция, что можно связать либо с повышенной чувствительностью кожи к раздражителям, либо с наличием скрытой сенсибилизации у данного пациента. Спустя 48 часов количество положительных реакций с 3% солью у пациентов с непереносимостью увеличилось на 45,8% по сравнению с концентрациями 0,5% и 1%, а в контрольной группе отмечена одна

положительная реакция у того же пациента, что и через 24 часа.

Однако при концентрации в 5% раствора соли NiCl_2 количество положительных реакций в контрольной группе уже спустя 3 часа составило 4 (10%), а спустя 48 часов – 6 (15%) от общего числа пациентов, что указывает на факт токсического воздействия раствора соли NiCl_2 в концентрации 5%. При этом увеличение количества положительных реакций и в основной группе не представляется возможным рассматривать как увеличение диагностической чувствительности АП, так как очевиден токсический эффект для данной концентрации, судя по результатам АП в контрольной группе (табл. 7).

При интерпретации результатов кожного тестирования согласно рекомендациям ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) необходимо учитывать сомнительные реакции («?») при расчете индекса реакции (Reaction Index, RI) для определения уместности применения тестовых субстанций, который, по мнению Brasch J. и Henseler T., предложивших его, позволяет выявить тестовые субстанции, дающие неоднозначные и сомнительные результаты [12, 13]. Считается, что применение индекса реакции (RI) позволяет определить диагностическую значимость тестовых субстанций (солей металлов), использованных ими в исследовании для кожного аппликационного аллерготестирования; выявить те из них, в отношении которых регистрируется наибольшее количество сомнительных или малодостоверных результатов. Для исключения ложноположительных результатов при проведении исследований авторы предпочитают учитывать все слабовыраженные реакции как сомнительные [6]. Наши исследования показали что при концентрации раствора соли NiCl_2 0,5%, 1% 3% сомнительные реакции практически не возникают либо появляются через 24 часа и через 48 переходят в слабоположительные или положительные реакции, которые не вызывают сомнений. А для 5% концентрации раствора соли NiCl_2 сомнительных реакций достаточно много уже через 3 часа после постановки АП как в контрольной, так

и в основной группах, что указывает на то, что основная причина их возникновения – токсическое воздействие 5% раствора соли NiCl_2 на кожу пациентов.

Данные анамнеза и результаты клинического обследования пациентов не позволяют достоверно установить компоненты сплавов, являющиеся причиной развития патологического процесса, соответственно и расчет диагностической эффективности произвести практически невозможно, поэтому предложенный нами подход к определению оптимальной концентрации раствора соли NiCl_2 имеет большое значение для выбора диагностически значимой и нетоксичной концентрации для соли NiCl_2 , которая составила 3%.

В результате проведенной работы установлено, что:

1. 3% концентрация раствора соли NiCl_2 является нетоксичной, но диагностически значимой.

2. Концентрации раствора соли NiCl_2 0,5 и 1% недостаточны для более достоверного выявления аллергии к хрому у пациентов с непереносимостью зубных протезов.

3. 5% раствор соли NiCl_2 при проведении аппликационного тестирования является токсичным для эпидермиса и ведет к возникновению неспецифического воспаления, которое не всегда можно дифференцировать с положительными кожными пробами.

Литература

1. Brasch, J. Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG) / J. Brasch, J. Geier / Contact Dermatitis. – 1997. – Vol. 37. – P. 286–293.
2. IVDK Study Group. Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (CE-DUR) approach / A. Schnuch [et al.] // Contact Dermatitis. – 2002. – Vol. 47. – P. 32–39.
3. Мойсейчик, П.Н. Формирование аллергических реакций в зависимости от сочетанного воздействия гаптенных / П.Н. Мойсейчик, А.Н. Скепьян // Состояние стоматологической помощи населению и пути ее совершенствования в условиях переходной экономики: материалы 3 съезда стоматологов Беларуси. – Минск, 1997. – С. 214.
4. Прогнозирование, диагностика и профилактика ал-

- лергических реакций в ортопедической стоматологии: метод. рекомендации / сост.: П. Н. Мойсейчик, Н. А. Скепьян, Л. С. Величко, С. А. Наумович. – Минск, 1999. – 23 с.
5. Титов, П.Л. Оценка сенсibilизации организма к ионам металлов *in vivo* у лиц с предполагаемым неблагоприятным локальным воздействием дентальных сплавов / П.Л. Титов // Бел. мед. журн. – 2004. – № 4. – С. 89-92.
 6. Аллергия в стоматологической практике / С.В. Федорович [и др.]. – Барановичи, 2001. – 182 с.
 7. Лебедев, К.А. Непереносимость зубопротезных материалов / К.А. Лебедев, А.В. Митронин, И.Д. Понякина. – М.: Кн. дом «ЛИБРОКОМ», 2010. – 208 с.
 8. Гожая, Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: метод. пособие для врачей-стоматологов / Л.Д. Гожая. – М., 2000. – 31 с.
 9. Полуев, В.И. Профессиональные риски и профессиональная ответственность работников стоматологического профиля / В.И. Полуев, В.Т. Шестаков, В.К. Леонтьев // International Dental Review. – 2001. – № 2. – С. 1-8.
 10. Mallo, P.L. Intraoral contact allergy to materials used in dental practice. A critical review / P.L. Mallo, D.C. Diaz // Med. oral. – 2003. – Vol. 8, N 5. – P. 334–347.
 11. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков; под ред. Д.К. Новикова. – М.: Нац. акад. микологии. – 2001. – 313 с.
 12. Brasch, J. Evaluation of patch test results by use of the reaction index. An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) / J. Brasch, J. Geier, T. Henseler // Contact Dermatitis. – 1995. – Vol. 33. – P. 375–380.
 13. Brasch, J. The reaction index – a parameter to assess the quality of patch test preparations / J. Brasch, T. Henseler // Contact Dermatitis. – 1992. – Vol. 27. – P. 203–204.

*Поступила 14.11.2011 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.*

