

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ НА КОБАЛЬТ И МЕДЬ IN VIVO У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ МЕТАЛЛОВ

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

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

Резюме. Целью работы было установить оптимальные концентрации солей CoCl_2 и CuCl_2 в качестве аллергенов путем постановки аппликационных проб для выявления аллергии к ним.

Обследованы пациенты с аллергией на металлы ($n=61$) и пациенты без аллергии на металлы ($n=40$).

Установлено, что 0,5% концентрация CuCl_2 и 1% концентрация CoCl_2 в тестовой сустанции являются нетоксичными, но диагностически значимыми. 1% концентрация CuCl_2 и 3% концентрация CoCl_2 в тестовой сустанции при проведении аппликационного тестирования являются токсичными, что ведет к возникновению неспецифического воспаления, которое не всегда можно дифференцировать с положительными кожными пробами.

Предлагаемый нами подход диагностики аллергии на металлы помогает избежать ложноположительных реакций, возникновение которых может стать результатом токсичных концентраций солей металлов.

Ключевые слова: аллергия, медь, кобальт, кожные пробы, диагностика.

Abstract. The aim of this work was the establishment of optimum concentrations of CoCl_2 and CuCl_2 salts as allergens by means of patch tests to determine the presence of allergy to them.

Patients with allergy to metals ($n=61$) and patients without any allergy to metals ($n=40$) were examined.

It has been established that 0,5% concentration of CuCl_2 salt and 1% concentration of CoCl_2 salt are nontoxic, but diagnostically significant. 1% concentration of CuCl_2 salt and 3% concentration of CoCl_2 salt while carrying out patch tests are toxic, that leads to the development of nonspecific inflammation which not always can be differentiated with positive skin tests.

The suggested approach to the diagnosis of allergy to metals helps to avoid the false-positive reactions the occurrence of which can result from toxic concentrations of metal salts.

Сложно представить жизнь современного человека без использования металлических изделий, ведь именно они на протяжении многих сотен лет являются

неотъемлемыми элементами производства, рабочего места, домашнего быта, составляющими ювелирных украшений и материалов, используемых при изготовлении зубных протезов. Этот факт обуславливает постоянный контакт организма с металлами и их сплавами. Несмотря на то, что большинство сплавов являются биологически совместимыми у

Адрес для корреспонденции: 210029, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, кв. 112. Тел. моб.: +375 (29) 711-97-36, e-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Н.А.

части пациентов, после контакта с ними возникают различные клинические патологические проявления, указывающие на индивидуальную непереносимость металлов. По данным ряда авторов, местные и общие аллергические реакции при протезировании зубов различными сплавами составляют до 15% случаев [1-4].

В большинство панелей для определения аллергии на металлы входят соли Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Ti^{3+} , Zn^{2+} и т.д. в концентрациях порядка 1г/100мл или 1моль/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 получаемых 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 [5], но остается неясной достоверность результатов такой диагностики.

По данным отечественных авторов [6], достаточно большое количество сомнительных результатов в отношении CoCl_2 и CuCl_2 может быть объяснено высокой концентрацией (3%) соли в тестовой субстанции, что может быть причиной раздражающего действия, что указывает на необходимость проведения углубленных исследований в данном направлении.

Таким образом, существует необходимость в определении нетоксичных, но диагностически значимых концентраций солей CoCl_2 и CuCl_2 для постановки аппликационных проб.

Цель исследования – установить оптимальные концентрации солей CoCl_2 и CuCl_2 в качестве аллергенов путем постановки аппликационных проб для выявления аллергии к ним.

Методы

Проведено обследование 101 пациента, и из числа обследованных больных нами было сформировано 2 группы.

Все обследованные пациенты были разделены на 2 основные группы: исследуемую и контрольную. *Исследуемую группу* составил 61 пациент с непереносимостью металлов, входящих в состав бижутерии, пуговиц, ключей, металлических застёжек на одежде, посуды, монет, наручных часов, аксессуаров для пирсинга и т.д., соответствующий критериям включения в исследование.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемой группы (табл. 1).

Выборку пациентов с непереносимостью металлов, с предположительно аллергическим этиологическим фактором, формировали в соответствии с критериями включения в исследование и исключения из него (табл. 2).

Таблица 1

Возрастные и половые параметры пациентов опытной и контрольной групп

Группы пациентов	Пол		Me (25%; 75%) возраста мужчин, года	Me (25%; 75%) возраста женщин, года
	м	ж		
с контактным дерматитом на металлические изделия (n=61)	16 (26,2%)	45 (73,8%)	52,5 (33,0; 68,0)	48,0 (47,0; 69,0)
контрольная (n=40)	9 (22,5%)	31 (77,5%)	41 (34; 56)	51,1 (30,5; 61)

Примечание: сравнение по возрасту проведено с использованием $p_{\text{Mann-Whitney}}$, а по полу – с использованием p_{Fisher} .

В контрольную группу были включены пациенты, отвечающие следующим требованиям:

- возраст от 18 лет и старше;
- отсутствие аллергии на металлические изделия;
- отсутствие аллергопатологии;
- информированное согласие на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом.

Аллергообследование пациентов начинали 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, которые 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 были приобретены соли CoCl_2 и CuCl_2 , встречающиеся в составе неблагородных и благородных сплавов, которые характеризовались чистотой 99%.

Всем участникам исследования в двух группах с целью подбора нетоксичных концентраций соли металла осуществлялась постановка аппликационного тестирования с солями CoCl_2 и CuCl_2 в различных концентрациях: 0,5, 1% и 3% 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 2-3 недель.

Интерпретация результатов кожного тестирования проводилась согласно общепринятой методике [7]. Исследование одобрено этическим комитетом Витебской областной клинической больницы.

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

Таблица 2

Критерии включения/исключения пациентов в/из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Установление пациентом причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлов и фактом контакта с металлическим изделием	При невозможности установления пациентом причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости металлов и фактом контакта с металлическим изделием
Пациенты, не принимающие регулярно стероидные и/или нестероидные препараты	Регулярный прием стероидных и/или нестероидных препаратов
Пациенты, не принимающие антигистаминные препараты	Пациенты, принимающие антигистаминные препараты
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

Результаты и обсуждение

Аппликационные пробы с различными концентрациями хлорида кобальта(II).

Аппликационные пробы с хлоридом кобальта (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3 часа после их постановки были отрицательными (табл. 3).

Через 24 часа число отрицательных реакций составило 34 (79,1%), сомнительных –

2 (4,6%), слабоположительных – 6 (14%), положительных – 1 (2,3%). По истечении 48 часов количество отрицательных реакций составило 31 (72,1%), слабоположительных – 5 (11,6%), положительных – 4 (9,3%), сильноположительных – 2 (4,6%).

В контрольной группе пациентов (n=40) через 48 часов отмечена 1 (2,5%) сомнительная реакция (табл. 4).

Таблица 3

Результаты аппликационных проб с хлоридом кобальта (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	–	±	+	++	+++	
3	43 (100%)	–	–	–	–	–
24	34 (79,1%)	2 (4,6%)	6 (14%)	1 (2,3%)	–	9 (20,9 %)
48	31 (72,1%)	1 (2,3%)	5 (11,6%)	4 (9,3%)	2 (4,6%)	12 (27,9 %)

Таблица 4

Результаты аппликационных проб с хлоридом кобальта (0,5%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	–	±	+	++	+++	
3	40 (100%)	–	–	–	–	–
24	40 (100%)	–	–	–	–	–
48	39 (97,5%)	1 (2,5%)	–	–	–	1 (2,5%)

Таблица 5

Результаты аппликационных проб с хлоридом кобальта (1%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	–	±	+	++	+++	
3	43 (100%)	–	–	–	–	–**
24	32 (74,4%)	4 (9,3%)	3 (6,97%)	4 (9,3%)	–	11 (25,6%)*
48	27 (62,8%)	–	7 (16,3%)	5 (11,6%)	4 (9,3%)	16 (37,2%)***

Примечание: * – отличие между результатами с 0,5% хлоридом кобальта для АП с $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$, ** – отличие между результатами с 3% хлоридом кобальта для АП с $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$.

Через 3 часа после постановки АП с 1% хлоридом кобальта результаты были отрицательными (табл. 5).

Особый интерес вызвали данные, которые были получены спустя 24 часа с момента постановки аппликационных проб, а именно: реакции на 1% раствор соли CoCl_2 были отрицательными у 32 (74,4%) пациентов, сомнительными – у 4 (9,3%), слабopоложительными у 3 (6,97%), положительными – у 4 (9,3%) пациентов.

Спустя 48 часов после постановки АП было отмечено 7 (16,3%) слабopоложитель-

бальта в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3 часа было отмечено 2 (4,6%) сомнительные, 2 (4,6%) слабopоложительные и 1 (2,3%) положительная реакция (табл. 7).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 26 (60,5%), сомнительных – 1 (2,3%), слабopоложительных – 8 (18,6%), положительных 6 (14%), сильно положительных – 2 (4,6%).

Через 48 часов после постановки АП было отмечено 4 (9,3%) слабopоложительные реакции, 12 (27,9%) – положительных и 4

Таблица 6

Результаты аппликационных проб с хлоридом кобальта (1%) в контрольной группе пациентов ($n=40$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положи- тельных реакций
	–	$\pm$	+	++	+++	
3	40 (100%)	–	–	–	–	–
24	39 (97,5%)	1 (2,5%)	–	–	–	1 (2,5%)
48	38 (95%)	2 (5%)	–	–	–	2 (5%)

Таблица 7

Результаты аппликационных проб с хлоридом кобальта (3%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положе- тельных реакций
	–	$\pm$	+	++	+++	
3	43 (100%)	2 (4,6%)	2 (4,6%)	1 (2,3%)	–	5 (11,6%)
24	26 (60,5 %)	1 (2,3%)	8 (18,6%)	6 (14%)	2 (4,6%)	17 (39,5%)
48	23 (53,5%)	–	4 (9,3%)	12 (27,9%)	4 (9,3%)	20 (46,5%)

ных реакций, 5 (11,6%) положительных и 4 (9,3%) сильноположительные реакции у пациентов с непереносимостью металлов.

В контрольной группе была зарегистрирована 1 (2,5%) сомнительная реакция через 24 часа и 2 (5%) реакции через 48 часов после постановки АП с 1% хлоридом кобальта (табл. 6).

При постановке АП с 3% хлоридом ко-

(9,3%) сильно положительные реакции у пациентов с непереносимостью металлов.

В контрольной группе пациентов ($n=40$) через 3 часа отмечено 3 (7,5%) сомнительных и 1 (2,5%) слабopоложительная реакция кожи на 3% раствор соли CoCl_2 , а через 24 часа было выявлено 2 (5%) положительные и 3 (7,5%) сильноположительные реакции (табл. 8).

Таблица 8

**Результаты проведения аппликационных проб с хлоридом кобальта (3%)
в контрольной группе пациентов (n=40) через 3 и 24 часа**

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положи- тельных реакций
	–	±	+	++	+++	
3	36 (90%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	–	–	4 (10%)
24	35 (87,5%)	–	2 (5%)	3 (7,5%)	–	5 (12,5%)

Анализ результатов проведения АП показал наличие статистически значимых отличий АП с 0,5% и 1% растворами соли CoCl_2 в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=43) через 24 ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,002$) и 48 ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,001$) часов, а в контрольной группе (n=40) между результатами АП с вышеуказанными концентрациями статистически значимых отличий не было, что позволило отнести 1% концентрацию к нетоксичной, но более диагностически значимой, чем концентрация в 0,5%.

Статистически значимые отличия отмечены между 1% и 3% растворами соли CoCl_2 через 3 часа как в опытной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,04$), так и в

контрольной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,03$) группах. Через 24 часа статистически значимые различия были зарегистрированы в опытной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,001$) и контрольной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,04$) группах, а также через 48 часов в опытной группе ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,01$) (рис. 1).

Учитывая результаты обследования с применением АП в контрольной и опытной группах мы отнесли 3% концентрацию раствора соли CoCl_2 к токсичной. Принимая во внимание достоверное увеличение положительных результатов АП в опытной и контрольной группах пациентов с 3% раствором соли CoCl_2 на токсический эффект 3% хлорида кобальта.

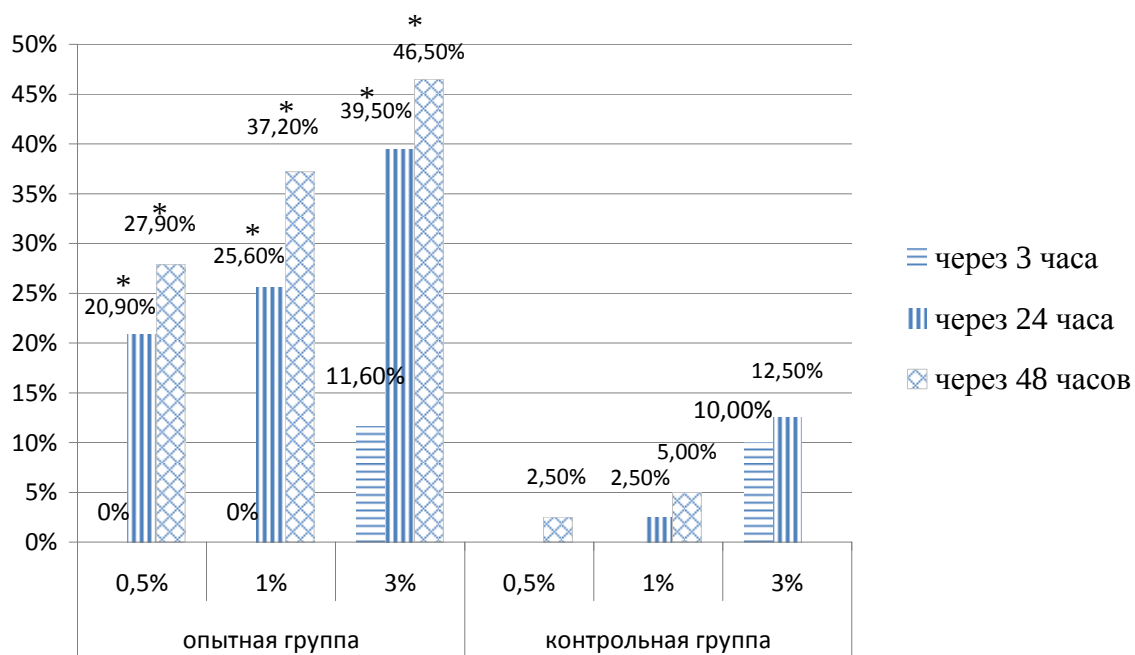


Рис. 1. Сравнение результатов проведения АП с 0,5, 1 и 3% CoCl_2 через 3, 24 и 48 часов у пациентов опытной и контрольной групп: * – отличие от результатов АП в контрольной группе с $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$.

Результаты выявления аллергии на CoCl_2 у пациентов с аллергией на металлические изделия достоверно отличались (Mann-Whitney) от результатов у пациентов контрольной группы для всех исследуемых концентраций соли, кроме концентрации CoCl_2 3% в тестовой субстанции, через 3 часа после постановки АП в опытной и контрольной группах, что указывает на токсический характер возникновения положительных реакций.

Влияние концентраций хлорида меди(II) на результаты аппликационных проб.

Аппликационные пробы с хлоридом меди (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=50$) через 3 часа после их постановки были отрицательными (табл. 9).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 36 (72%), сомнительных – 3 (6%), слабоположительных – 9 (18%), положительных – 1 (2%).

По истечении 48 часов количество отрицательных реакций составило 31 (62%), слабоположительных – 10 (20%), положительных 7 (14%), сильноположительных – 2 (4%).

В контрольной группе была зарегистрирована 1 (2,5%) слабоположительная реакция через 24 часа, а через 48 часов после постановки она усилилась до положительной реакции (табл. 10).

При постановке АП с раствором соли CuCl_2 (1%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=43$) через 3 часа было отмечено 3 (6%) сомнительные и 1 (2%) слабоположительная реакция (табл. 11).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 32 (64%), сомнительных – 2 (4%) реакции, слабоположительных – 10 (20%), положительных – 4 (8%) и 2 (4%) сильноположительные реакции у пациентов с непереносимостью металлов.

Через 48 часов после постановки АП в группе пациентов с непереносимостью метал-

Таблица 9

Результаты проведения аппликационных проб с хлоридом меди (0,5%) в группе пациентов с непереносимостью металлов ($n=50$) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	–	+–	+	++	+++	
3	50 (100 %)	–	–	–	–	–*
24	36 (72 %)	3 (6%)	9 (18%)	1 (2%)	–	14 (28%)*
48	31 (62 %)	–	10 (20%)	7 (14%)	2 (4%)	19 (38%)*

Примечание: * – отличие между результатами с 1% хлоридом меди для АП с $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$.

Таблица 10

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

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

Таблица 11

Результаты проведения аппликационных проб с хлоридом меди (1%) в группе пациентов с непереносимостью металлов (n=50) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	—	+-	+	++	+++	
3	46 (92%)	3 (6%)	1 (2%)	—	—	4 (8%)
24	32 (64%)	2 (4%)	10 (20%)	4 (8%)	2 (4%)	18 (36%)
48	28 (56%)	—	8 (16%)	9 (18%)	5 (10%)	22 (44%)

Таблица 12

Результаты проведения аппликационных проб с хлоридом меди (1%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3 и 24 часа

Время аппликации (в часах)	Количество положительных и отрицательных реакций n (%) и их выраженность					Всего положительных реакций
	—	+-	+	++	+++	
3	37 (92,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	—	—	3 (7,5%)
24	34 (85%)	1 (2,5%)	4 (10%)	1 (2,5%)	—	6 (15%)

лов было отмечено 8 (16%) слабopоложительных реакций, 9 (18%) положительных и 5 (10%) сильноположительных реакций.

В контрольной группе пациентов (n=40) через 3 часа отмечено 2 (5%) сомнительные и 1 (2,5%) слабopоложительная реакция, а через 24 часа была выявлена 1 (2,5%) сомнительная реакция, 4 (10%) слабopоложительные и 1 (2,5%) сильноположительная реакция, что вызвало у нас настороженность в отношении токсичности для данной концентрации раствора соли CuCl_2 (табл. 12).

Статистически значимые отличия отмечены между результатами АП с 0,5% и 1% хлоридом меди через 3 часа, в опытной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,01$) группе, а в контрольной — нет ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,1$). Через 24 часа статистически значимые различия были зарегистрированы в опытной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,001$) и контрольной ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,04$) группах, а также через 48 часов в опытной группе ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,02$).

Учитывая результаты обследования с

применением АП в контрольной и опытной группах, мы отнесли 1% концентрацию CuCl_2 к токсичной.

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 результатами АП с более низкими концентрациями растворов солей металлов, что служило основанием для прекращения постановки АП у пациентов с жалобами на зуд и жжение спустя 24 часа после постановки АП (рис. 2).

Результаты выявления аллергии на CuCl_2 у пациентов с аллергией на металлические изделия достоверно отличались от результатов у пациентов контрольной группы для концентрации 0,5%, кроме концентрации CuCl_2 1% в тестовой субстанции, через 3 часа после постановки АП в опытной и контрольной группах, что указывает на токсический характер возникновения положительных реакций.

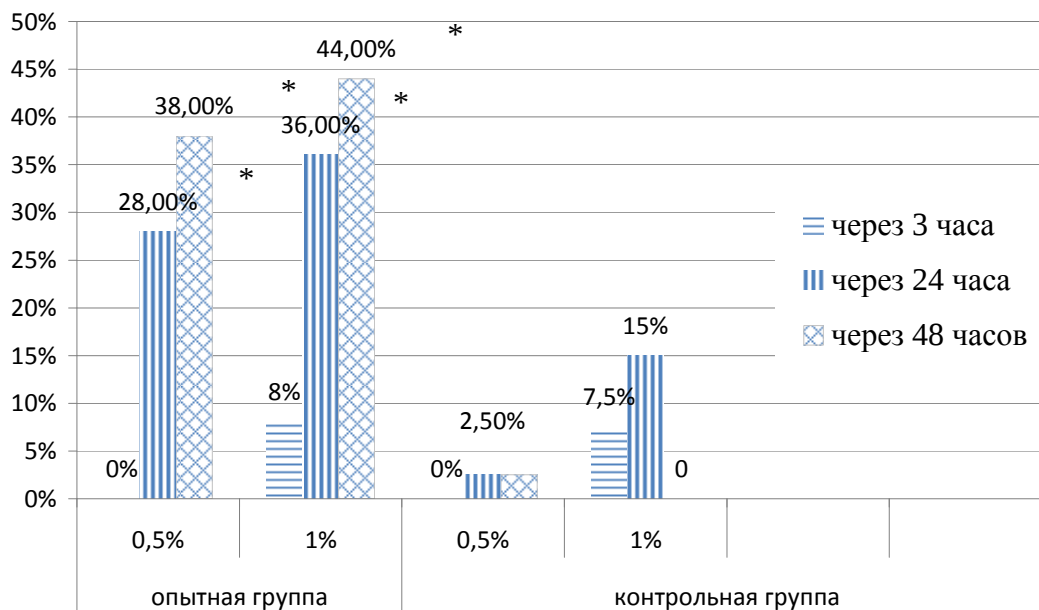


Рис. 2. Сравнение результатов проведения АП с 0,5, и 1% CuCl_2 через 3, 24 и 48 часов у пациентов опытной и контрольной групп: * – отличие от результатов АП в контрольной группе с $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$.

Закключение

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

При интерпретации результатов кожного тестирования согласно рекомендациям International Contact Dermatitis Research Group необходимо учитывать – сомнительные реакции при расчете индекса реакции для определения уместности применения тестовых субстанций, который, по мнению авторов, предложивших его, позволяет выявить тестовые субстанции, дающие неоднозначные и сомнительные результаты [8, 9]. Наши исследования показали, что при правильном подборе концентраций солей сомнительные реакции практически не возникают либо появляются через 24 часа и через 48 переходят в слабоположительные или положительные реакции, которые не вызывают сомнений. А при выборе высоких концентраций солей сомнительных реакций достаточно много уже через 3 часа после постановки АП как в контрольной,

так и в основной группах, что указывает на то, что главная причина их возникновения – токсическое воздействие солей на кожу пациентов.

Совокупность результатов, полученных в ходе выполнения работы по диагностике аллергии на металлы у пациентов, дает основание сделать следующие выводы:

1. Определены нетоксичные, но диагностически значимые концентрации солей для проведения аппликационного тестирования: 1% – для хлорида кобальта (II), 0,5% – для хлорида меди(II).

2. 3% хлорид кобальта (II) и 1% хлорид меди(II) при проведении аппликационного тестирования являются токсичными и ведут к возникновению неспецифического воспаления, которое не всегда можно дифференцировать с истинно положительными кожными пробами.

Литература

1. Прогнозирование, диагностика и профилактика аллергических реакций в ортопедической стоматологии: Метод. Рекомендации // сост.: П.Н.Мойсейчик,

- Н.А. Скепьян, Л.С. Величко, С.А. Наумович. – Минск, 1999. – 23 с.
2. Аллергия в стоматологической практике / С. В. Федорович, С.М. Соколов, П.Н. Мойсейчик, Н.А. Скепьян. – Барановичи, 2001. – 182 с.
 3. Гожая, Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: метод. пособие для врачей-стоматологов / Л.Д. Гожая. – М., 2000. – 31 с.
 4. 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.
 5. Лебедев, К.А. Непереносимость зубопротезных материалов / К.А. Лебедев, А.В. Митронин, И.Д. Понякина. – М.: Кн. дом «ЛИБРОКОМ», 2010. – 208 с.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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 12.03.2012 г.

Принята в печать 04.06.2012 г.

