

И.Ю. Карпук,

к.м.н., доцент, докторант кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии, клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК

Витебский государственный медицинский университет

Связь непереносимости стоматологических материалов с гиперчувствительностью, уровнем кортизола и стрессом

Резюме. В исследовании изучена взаимосвязь непереносимости стоматологических материалов (НСМ) с гиперчувствительностью, уровнем кортизола и стрессом. В исследовании установлено, что у пациентов с НСМ уровень кортизола в ротовой жидкости (РЖ) повышен, а у пациентов контрольной группы – нет. Показано, что у пациентов с наличием объективных клинических симптомов НСМ и IgE-антител к металлам в крови через 1 месяц после удаления ортопедических конструкций происходит достоверное снижение концентрации кортизола в РЖ с 6,52 до 3,61 нг/мл. Наличие корреляции между концентрацией кортизола и наличием IgE-антител к металлам (с Ni – $\rho=0,75$, Co – $\rho=0,63$ и с Cr – $\rho=0,41$) указывает на то, что причина повышения уровня кортизола у этих пациентов – аллергия на компоненты стоматологических материалов. У пациентов без объективных клинических симптомов, но с жалобами на НСМ через 1 месяц после удаления ортопедических конструкций снижения исходно повышенного уровня кортизола не происходит (7,23 нг/мл до снятия, 6,47 нг/мл – после), при этом концентрация кортизола сильно ($\rho=0,88$) коррелирует с показателем психической напряженности (уровнем стресса). Поэтому исследование концентрации кортизола в РЖ до и через 1 месяц после снятия ортопедических конструкций – удобный и информативный метод для диагностики эндогенного гиперкортицизма у пациентов с НСМ.

Ключевые слова: гиперчувствительность, стресс, IgE-антитела, кортизол, ротовая жидкость, стоматологические материалы

Summary. The study explored the relationship of intolerance to dental materials (IDM) with hypersensitivity, cortisol level and stress. The study found that in patients with IDM, the level of cortisol in whole saliva (WS) was increased, and in patients of the control group it was not. It was shown that in patients with the presence of objective clinical symptoms of IDM and IgE antibodies to metals in blood, a significant decrease in the concentration of cortisol in the WS from 6.52 to 3.61 ng/ml occurred 1 month after the removal of prosthetic constructions. The presence of a correlation between the concentration of cortisol and the presence of IgE antibodies to metals (Ni – $\rho=0.75$, Co – $\rho=0.63$ and with Cr – $\rho=0.41$) indicates that the cause of the increase in cortisol levels in these patients is an allergy to the components of dental materials. In patients without objective clinical symptoms, but with complaints of IDM 1 month after the removal of orthopedic constructions, a decrease in the initially elevated cortisol level did not occur (7.23 ng/ml before removal, 6.47 ng/ml after), while the concentration of cortisol strongly ($\rho=0.88$) correlated with the indicator of mental tension (stress level). Therefore, the study of concentration of cortisol in WS before and 1 month after the removal of prosthetic constructions is a convenient and informative method for diagnosing endogenous hypercorticism in patients with IDM.

Key words: hypersensitivity, stress, IgE-antibodies, cortisol, oral fluid, dental materials

Жалобы пациентов с побочными реакциями к компонентам дентальных сплавов отличаются разнообразием. Часто пациенты описывают ощущения, не относящиеся к полости рта: проблемы с желудочно-кишечным трактом, вялость, повышенную утомляемость, головные боли, боли в суставах. Зачастую пациенты с жалобами на непереносимость стоматологических материалов (НСМ) не имеют каких бы то ни было объективных симптомов заболевания [12].

Синдром горящего рта (СГР) является одной из жалоб, наиболее часто упоминаемых пациентами с данной патологией. При СГР пациенты предъявляют жалобы на ощущение жжения в области слизистой оболочки рта (СОР) при отсутствии каких-либо иных объективных симптомов. Согласно МКБ-10 синонимами синдрома горящего рта являются стоматодиния, глоссодиния,

оролингвальные идиопатические боли и оролингвальная парестезия. Этиология СГР до конца не изучена по причине сложных клинических симптомов, однако предполагается, что СГР имеет многокомпонентную этиологию и включает взаимодействия между иммунологическими и нейрофизиологическими механизмами, а также психологическими факторами [7, 13].

В большинстве случаев симптомы НСМ возникают после проведения лечения зубов или зубопротезирования [14]. Существуют данные об иммунологической этиологии НСМ. У некоторых пациентов в ходе аллерготестирования выявляется сенсibilизация к компонентам стоматологических материалов (КСМ), используемых в зубопротезировании, что дает основания предположить их этиологическую роль в патогенезе реакций непереносимости КСМ [10]. Существуют данные

о возможности появления симптоматики синдрома горящего рта при приеме лекарственных средств: антиревматических (может вызывать металлический привкус в полости рта), антибактериальных (обладают способностью вызывать изменение вкусовой чувствительности [23]), ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина [5]. Лаурилсульфат натрия — детергент в зубной пасте — как известно, вызывает сухость во рту, что также может иметь значение в развитии СГР [8].

Недостатки технологического процесса изготовления зубных протезов (плохая полировка, наличие участков пайки/сварки и др.) могут способствовать длительному поддержанию привкуса металла во рту [22]. Металлический привкус во рту является жалобой, часто упоминаемой пациентами с этой патологией [10].

Ряд авторов также полагают, что такие субъективные симптомы, как синдром горящего рта, парестезии и т.п., являются следствием нервно-психических расстройств [15] или проявлениями депрессий [16]. Хроническая тревога или стресс приводят к изменениям в регуляции секреции стероидов надпочечниками и синтезе стероидов, активирующих нервные волокна в коже, слизистой оболочке и нервной системе [14], что приводит к дегенеративным изменениям в малых нервных волокнах в различных областях головного мозга, вызывая соматические ощущения. Совпадение тревожности и стресса у пациентов с СГР и выздоровление этих пациентов при применении анксиолитиков и когнитивного/поведенческого лечения указывают на то, что психологические проблемы могут вызывать симптомы НСМ [10].

Кортизол — это ведущий глюкокортикоид, секретруемый корой надпочечников, имеющий много функций и эффектов, наиболее важными из которых являются регуляция метаболизма углеводов, липидов и белков, сохранение сосудистой активности, предотвращение воспаления (в том числе аллергического) и гомеостаз во время эмоционального и физического стресса. Кортизол действует как антагонист инсулина. Этот гормон также называется гормоном стресса и является индикатором данного состояния [2]. Повышенные уровни этого гормона отмечались у пациентов с депрессией, синдромом горящего рта, атипичной лицевой болью [5] и у пациентов, испытывавших стресс в связи со стоматологическими процедурами [22]. Слюна содержит только 10% свободного кортизола от его количества в плазме крови.

Накагава и соавт. не сообщили о каких-либо значимых изменениях уровня кортизола в РЖ между пациентами с СГР и здоровыми людьми [6]. С другой стороны, Kim и соавт. сравнили уровни кортизола в РЖ у пациентов с СГР и здоровых людей и пришли к выводу, что уровни кортизола в РЖ были выше у пациентов с СГР по сравнению со здоровыми людьми контрольной

группы [18]. Таким образом, новые исследования в этой области представляются актуальными.

Поэтому целью работы было установление связи непереносимости стоматологических материалов с гиперчувствительностью, уровнем кортизола и стрессом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 36 пациентов, обратившихся в клинику кафедры общей стоматологии с жалобами на НСМ. Медианный возраст пациентов (5 мужчин и 31 женщина) составил 53,4 года. Также в нем участвовали 17 человек (2 мужчин и 15 женщин) без жалоб на стоматологические конструкции и без гиперчувствительности к ним, сопоставимые по полу, возрасту, типу конструкций и количеству зубопротезных единиц, согласившиеся пройти обследование на наличие гиперчувствительности к зубопротезным материалам перед плановой заменой ортопедических конструкций.

Разновидности ортопедических конструкций представлены в табл. 1.

В ходе клинического обследования всех участников поделили на 3 группы:

- I — 18 пациентов с объективными клиническими симптомами НСМ (гингивит, стоматит и хейлит, локализованные в области протезов), из них 2 мужчин и 16 женщин;
- II — 18 пациентов без объективных клинических симптомов НСМ, а только с жалобами на сами конструкции, из них 3 мужчин и 15 женщин;
- III — контрольная группа из 17 человек.

У пациентов с жалобами на НСМ период от момента установки ортопедических конструкций до появления симптомов их непереносимости варьировал от нескольких дней до 5 лет.

В исследовании не участвовали курильщики; пациенты с жалобами на боль или заболеваниями слизистой оболочки рта; проходящие лечение онкологических заболеваний; страдающие анемией, диабетом, с синдромом Шегрена в анамнезе; принимающие лекарства, вызывающие ксеростомию либо повышающие восприимчивость слизистой оболочки к грибкам рода *Candida*, таких как кортикостероиды, антибиотики, антидиуретики и антигистаминные в течение последних 3 месяцев.

Таблица 1. Характеристика ортопедических конструкций у исследуемых пациентов

Вид ортопедической конструкции	Группа					
	I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Штамповано-паяные с Ni-Ti напылением	8	44,4	10	55,5	7	41,2
Штамповано-паяные без Ni-Ti напыления	4	22,2	3	16,6	3	17,6
Цельнолитые с Ni-Ti напылением	3	16,6	1	5,5	4	16,0
Цельнолитые без Ni-Ti напыления	1	5,5	2	11,1	1	5,8
Металлокерамический протез	—	—	1	5,5	1	5,8
Бюгельный протез	2	11,1	1	5,5	1	5,8

Материалом для исследования являлась РЖ, гепаринизированная кровь и сыворотка крови пациентов.

Обследование полости рта проводилось в стоматологическом кресле при адекватном освещении. Пациентам также запрещалось есть, пить и чистить зубы за 90 минут до начала сбора РЖ, образцы которой собирали с 10 до 11 ч утра. Для сбора образцов нестимулированной РЖ использовалась техника, при которой испытуемые не пользовались ничем для стимулирования тока слюны и собирали 1–1,5 мл РЖ в пробирки в течение 2–5 минут. Образцы сразу же отправлялись в лабораторию, где хранились в жидком азоте до использования.

Биохимические анализы

Для определения концентрации кортизола в РЖ замороженные образцы сначала оттаивали при комнатной

температуре, центрифугировали при 7000 об/мин в течение 20 минут, забирали надосадочную часть РЖ и фильтровали в стерильную пробирку через нитроцеллюлозные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм. Для определения концентрации кортизола использовалась ИФА тест-система «ДС-Стероид-Кортизол» (НПО «Диагностические системы», Россия).

Для выявления IgE-антител к ионам металлов использовали стандартную иммуноферментную тест-систему фирмы Euroimmun (Любек, Германия). В качестве аллергенов были использованы аллергодиски с комплексами сывороточного альбумина с Ni, Cr или Co. Концентрацию IgE в образцах определяли денситометрически по калибровочному графику согласно инструкции.

Шкала психологического стресса PSM-25

Измерение стрессовых ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях проведено с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 Лемура – Тессье – Филлиона (Lemur – Tessier – Fillion) [1].

Пациентам предлагался ряд утверждений, характеризующих психическое состояние, за последнюю неделю с помощью 8-балльной шкалы. Для этого на бланке опросника (рис. 1) рядом с каждым утверждением пациентам предлагалось обвести число от 1 до 8, которое наиболее точно определяло их переживания. Для выполнения теста требовалось приблизительно 5 минут. Пациентам поясняли, что цифры от 1 до 8 означают частоту переживаний: 1 – «никогда»; 2 – «крайне редко»; 3 – «очень редко»; 4 – «редко»; 5 – «иногда»; 6 – «часто»; 7 – «очень часто»; 8 – «постоянно (ежедневно)».

Подсчитывалась сумма всех ответов – интегральный показатель психической напряженности (ППН). Вопрос 14 оценивается в обратном порядке. Чем больше ППН, тем выше уровень психологического стресса:

- более 155 баллов – высокий уровень стресса, свидетельствует о состоянии дезадаптации и психического дискомфорта, необходимости применения широкого спектра средств и методов для снижения нейропсихической напряженности, психологической разгрузки, изменения стиля мышления и жизни;

1. Я напряжен и взволнован (взвинчен)	1 2 3 4 5 6 7 8
2. У меня ком в горле, и (или) я ощущаю сухость во рту	1 2 3 4 5 6 7 8
3. Я перегружен работой. Мне совсем не хватает времени	1 2 3 4 5 6 7 8
4. Я проглатываю пищу или забываю поесть	1 2 3 4 5 6 7 8
5. Я обдумываю свои идеи снова и снова; я меняю свои планы; мои мысли постоянно повторяются	1 2 3 4 5 6 7 8
6. Я чувствую себя одиноким, изолированным и непонятым	1 2 3 4 5 6 7 8
7. Я страдаю от физического недомогания; у меня болит голова, напряжены мышцы шеи, боли в спине, спазмы в желудке	1 2 3 4 5 6 7 8
8. Я поглощен мыслями, измучен или обеспокоен	1 2 3 4 5 6 7 8
9. Меня внезапно бросает то в жар, то в холод	1 2 3 4 5 6 7 8
10. Я забываю о встречах или делах, которые должен сделать или решить	1 2 3 4 5 6 7 8
11. Я легко могу заплакать	1 2 3 4 5 6 7 8
12. Я чувствую себя уставшим	1 2 3 4 5 6 7 8
13. Я крепко стискиваю зубы	1 2 3 4 5 6 7 8
14. Я спокоен	1 2 3 4 5 6 7 8
15. Мне тяжело дышать, и (или) у меня внезапно перехватывает дыхание	1 2 3 4 5 6 7 8
16. Я имею проблемы с пищеварением и с кишечником (боли, колики, расстройства или запоры)	1 2 3 4 5 6 7 8
17. Я взволнован, обеспокоен или смущен	1 2 3 4 5 6 7 8
18. Я легко пугаюсь; шум или шорох заставляет меня вздрагивать	1 2 3 4 5 6 7 8
19. Мне необходимо более чем полчаса для того, чтобы уснуть	1 2 3 4 5 6 7 8
20. Я сбив с толку; мои мысли спутаны; мне не хватает сосредоточенности, и я не могу сконцентрировать внимание	1 2 3 4 5 6 7 8
21. У меня усталый вид; мешки или круги под глазами	1 2 3 4 5 6 7 8
22. Я чувствую тяжесть на своих плечах	1 2 3 4 5 6 7 8
23. Я встревожен. Мне необходимо постоянно двигаться; я не могу устоять на одном месте	1 2 3 4 5 6 7 8
24. Мне трудно контролировать свои поступки, эмоции, настроение или жесты	1 2 3 4 5 6 7 8
25. Я напряжен	1 2 3 4 5 6 7 8

Рис. 1. Опросник PSM

- 154–100 баллов — средний уровень стресса;
- менее 100 баллов — низкий уровень стресса, ППН свидетельствует о состоянии психологической адаптации к рабочим нагрузкам.

Методика «ТиД» (тревожность и депрессия)

Оценку состояния тревожности и депрессии, обусловленного неуравновешенностью нервных процессов, проводили с использованием методики «ТиД» [2]. Методика позволяет выявить состояние тревожности и депрессии, а также хорошее психическое состояние, кроме того, некоторых пациентов невозможно отнести к перечисленным категориям, так как у них выявляются промежуточные значения, говорящие о неопределенности данных.

Вопросник (рис. 2) состоит из 20 пунктов, на каждый из которых пациент отвечает по схеме:

- указанных в вопросе состояний никогда не было — 5 баллов;
- встречаются очень редко — 4 балла;
- бывают временами — 3 балла;
- бывают часто — 2 балла;
- почти постоянно или всегда — 1 балл.

После перекодировки в соответствии с табличными значениями (рис. 3) подсчитывают алгебраическую сумму диагностических коэффициентов для каждой шкалы отдельно. Алгебраическая сумма коэффициентов больше +1,28 свидетельствует о хорошем психическом состоянии. Сумма меньше –1,28 говорит о выраженной психической напряженности, тревожности, депрессии. Промежуточные значения (от –1,28 до +1,28) говорят о неопределенности данных. Пограничные значения характеризуются коэффициентами в пределах от –5,6 до –1,28.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи специализированного ПО. Количественные параметры представлены в виде медианы и интерквартильного интервала от верхней границы нижнего квартиля до нижней границы верхнего. Для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку применялся непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Для анализа различий в двух зависимых группах по количественному признаку применялся критерий Вилкоксона. Для определения меры связи двух количественных параметров использовали анализ ранговой корреляции

1. Замечаете ли вы, что стали более медлительным и вялым, что нет прежней энергичности?
2. Вам трудно бывает заснуть, если вас что-нибудь тревожит?
3. Чувствуете ли вы себя подавленным и угнетенным?
4. Бывает ли у вас ощущение какого-либо беспокойства (как будто что-то должно случиться), хотя особых причин нет?
5. Замечаете ли вы, что сейчас испытываете меньшую потребность в дружбе и ласке, чем раньше?
6. Приходит ли вам мысль, что в вашей жизни мало радости и счастья?
7. Замечаете ли вы, что стали каким-то безразличным, нет прежних интересов и увлечений?
8. У вас бывают периоды такого беспокойства, что вы даже не можете усидеть на месте?
9. Ожидание вас тревожит и нервирует?
10. У вас бывают кошмарные сновидения?
11. Вы испытываете тревогу и беспокойство за кого-нибудь или за что-нибудь?
12. Бывает ли у вас чувство, что к вам относятся безразлично, никто не стремится вас понять и посочувствовать вам, и вы ощущаете себя одиноким (одинокой)?
13. Вы обращали внимание на то, что руки или ноги часто находятся у вас в беспокойном движении?
14. Чувствуете ли вы у себя нетерпеливость, непоседливость или суетливость?
15. Вам часто хочется побыть одному?
16. Вы замечаете, что ваши близкие относятся к вам равнодушно или даже неприязненно?
17. Вы чувствуете себя скованно и неуверенно в обществе?
18. Приходят ли вам мысли, что ваши подруги (друзья) или близкие более счастливы, чем вы?
19. Прежде чем принять решение, вы долго колеблетесь?
20. У вас возникает чувство, что во многих неприятностях виноваты вы сами?

Рис. 2. Опросник ТиД

Тревожность						Депрессия					
Номер признака	Баллы					Номер признака	Баллы				
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
2	-1,38	-0,44	1,18	1,31	0,87	1	1,58	-1,45	0,41	0,70	1,46
4	-0,80	-1,30	-0,60	0,37	1,44	3	1,51	-1,53	0,34	0,58	1,40
8	-1,60	-1,34	-0,40	-0,60	0,88	5	1,45	-1,26	1,00	0	0,83
9	-1,11	0	0,54	1,22	0,47	7	1,30	-1,50	0,15	0,80	1,22
10	-0,90	-1,32	-0,41	-0,41	1,20	6	1,38	-1,62	0,22	0,32	0,75
11	-1,19	-0,20	1,04	1,03	0,40	12	1,34	-1,34	0,50	0,30	0,72
13	-0,78	-1,48	-1,38	0,11	0,48	15	1,20	-1,23	0,36	0,56	-0,20
14	-1,26	-0,93	-0,40	0,34	1,24	16	1,08	-1,08	1,18	0	0,46
17	-1,23	-0,74	0	0,37	0,63	18	1,2	-1,26	0,37	0,21	0,46
19	-1,92	-0,36	0,28	0,56	0,10	20	1,08	-0,54	0,10	0,25	0,32

Рис. 3. Диагностические коэффициенты

Спирмена* (непараметрический) с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

* Коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank correlation coefficient) ρ — мера линейной связи между случайными величинами. Коэффициент ρ принимает значения из отрезка $[-1; 1]$. Равенство

$\rho = 1$ указывает на строгую прямую линейную зависимость, $\rho = -1$ на обратную (прим. ред.).

Таблица 2. Психологическая характеристика исследуемых пациентов

Группа	Шкала психологического стресса PSM-25, баллы						Методика «Тид»					
	менее 100		100—154		155 и более		Хорошее психическое состояние		Неопределенные данные		Тревожность и депрессия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	7	38,9*	9	50,0*	2	11,1	10	55,6 ⁺	6	33,3*	2	11,1 ⁺
II	2	11,1**	2	11,1**	14	77,8**	1	5,6**	4	22,2**	13	72,2**
III	13	76,5	3	17,6	1	5,9	14	82,3	2	11,8	1	5,9

Достоверные отличия: * — по сравнению с контрольной III группой; ⁺ — между I и II группой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Шкала психологического стресса PSM-25

Полученные результаты представлены в табл. 2. По психологическому статусу в III группе по сравнению с пациентами II группы разница была достоверна по всем изучаемым параметрам, а по сравнению с пациентами I группы — недостоверна по таким параметрам как «ППН > 155 баллов» и «Тревожность и депрессия». Так, ППН более 155 баллов встречался у 1 (5,9%) пациента III группы и у 2 (11,1%) пациентов II группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что у 14 (77,8%) опрошенных пациентов II группы ППН был больше 155 баллов, что свидетельствует о высоком уровне стресса, о состоянии дезадаптации и психического дискомфорта, необходимости применения широкого спектра средств и методов для снижения нервно-психической напряженности, психологической разгрузки, изменения стиля мышления и жизни. Кроме того, у 13 (72,2%) пациентов II группы достоверно чаще встречались тревожность и депрессия и достоверно реже — хорошее психическое состояние ($p < 0,05$). Однако пациенты I группы по сравнению с пациентами II группы достоверно чаще

имели хорошее психическое состояние и достоверно реже — тревожность и депрессию.

Таким образом, психологическое тестирование выявило ряд особенностей со стороны высшей нервной деятельности у пациентов с жалобами на НСМ, таких как меньшая частота встречаемости устойчивых типов высшей нервной деятельности. По результатам тестирования методикой «Тид» у пациентов контрольной III группы по сравнению с остальными хорошее психическое состояние встречается достоверно чаще, а тревожность и депрессия, а также более низкий показатель психической напряженности — достоверно реже. У пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы достоверно чаще встречается хорошее психическое состояние. Тип высшей нервной деятельности в значительной степени обуславливает развитие невротических состояний у пациентов II группы, что обусловлено соотношением процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга и, по-видимому, является определяющим, в то время как в патогенезе НСМ у пациентов I группы определяющим механизмом является гиперчувствительность к КСМ.

Определение IgE-антител в сыворотке крови

IgE-антитела к металлам выявлялись достоверно чаще у пациентов I группы, что указывало на то, что причиной возникновения НСМ у них являлась гиперчувствительность (табл. 3).

Определение кортизола

Как показано в табл. 4, до снятия ортопедических конструкций у пациентов I и II групп был выявлен более высокий уровень кортизола в РЖ по сравнению с пациентами контрольной группы ($p < 0,05$). Через 1 месяц после снятия ортопедических конструкций в I группе уровень кортизола снижался ($p < 0,05$), в отличие от II группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что через 1 месяц после снятия ортопедических конструкций в I группе концентрация кортизола в РЖ достоверно снизилась по сравнению с исходной, а также с показателями пациентов II группы. По нашему мнению, повышение концентрации кортизола у пациентов данной группы связано с аллергией и гиперчувствительностью к КСМ. У пациентов II группы концентрация кортизола достоверно не изменилась, что указывает на отсутствие взаимосвязи между наличием зубопротезных конструкций и уровнем кортизола в РЖ.

Таблица 3. Доля пациентов с IgE-антителами к металлам

Группа	Металл					
	Ni		Cr		Co	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	14	77,7**	12	66,6**	9	50,0**
II	2	11,1	2	11,1	1	5,6
III	1	5,9	1	5,9	0	0

Достоверные отличия: * — по сравнению с контрольной III группой; ⁺ — между I и II группой.

Таблица 4. Концентрация кортизола (в нг/мл) в РЖ пациентов до снятия ортопедических конструкций и спустя 1 месяц

Группа	Срок исследования	
	до снятия	через 1 месяц
I	6,52±3,21*	3,61±2,53**
II	7,23±2,98*	6,47±3,56*
III	3,89±2,47	4,11±3,06

Достоверные отличия: * — внутри группы до и после снятия ортопедических конструкций; * — по сравнению с контрольной III группой; ⁺ — между I и II группой.

В I группе анализ корреляции между концентрацией кортизола и наличием IgE-антител к металлам (Ni — $\rho=0,75$, Co — $\rho=0,63$ и Cr — $\rho=0,41$) указывает на то, что причина повышения уровня кортизола у этих пациентов — аллергия на КСМ. У пациентов без аллергии, но с жалобами на НСМ (II группа), через 1 месяц после удаления ортопедических конструкций резко выраженного снижения исходно повышенного уровня кортизола не происходит, но при этом его концентрация сильно ($\rho=0,88$) коррелирует с показателем психической напряженности (уровнем стресса).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анатомическая близость между местом секреции слюны и местом появления симптомов НСМ, а также важность стероидных гормонов в патофизиологии СГР привели к исследованию слюнных биомаркеров. Уровни стероидных гормонов в слюне клинически важны благодаря их связи с сывороточными уровнями [12].

Основная этиология НСМ неизвестна из-за сложности клинических симптомов. Однако предполагается, что НСМ имеет многокомпонентную этиологию и включает взаимодействия между иммунологическими и нейрофизиологическими механизмами, а также психологическими факторами [13]. СГР чаще встречался у женщин, что соответствует результатам данного исследования [19]. Считается, что СГР возникает во время менопаузы у женщин, подверженных хроническому стрессу и повышенной тревожности; уровни женских половых гормонов могут predisполагать женщин к СГР [3].

Концентрация кортизола в РЖ является индикатором уровня свободного кортизола в крови или биологически активного кортизола. Определение кортизола в РЖ имеет свои преимущества и недостатки. Преимущества включают простоту, неинвазивность и дешевизну сбора, а сам анализ не является сложным процессом [20]. Недостатком является то, что в некоторых случаях слюна пациента содержит кровь, что может приводить к ошибочным результатам [17], однако в данном исследовании аккуратность выполнения и использование специальных фильтров для РЖ позволили предотвратить попадание крови в пробу.

Одни авторы не сообщали о различиях между концентрацией слюнного кортизола пациентов с СГР и контрольной группой [21]. Другие сообщают о значимых ее различиях между пациентами с СГР и здоровыми людьми [24], что соотносится с результатами данного исследования.

На основании результатов нашего исследования можно сделать вывод, что любой стресс, будь то физический или психологический, вызывает резкое повышение уровня адренкортикотропного гормона, что вызывает повышение концентрации кортизола в крови в течение нескольких минут. Стресс-агенты достигают гипоталамуса через ствол мозга и увеличивают уровень кортиколиберина в крови, что длится от 1 до 2 часов. Уровень кортизола в плазме увеличивается через несколько минут после стимуляции [19]. Таким образом, можно сделать вывод, что высокий уровень кортизола в крови или РЖ не указывает

на повышение уровня стресса у индивида, но может быть индикатором преходящего стресса. Также можно утверждать, что при СГР повреждение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и изменение активности симпатической системы и уровней катехоламинов и кортизола в крови и вызываемое этим повышение уровня кортизола в РЖ может индуцировать такие состояния.

Так как нейронная функция влияет на защитные клетки прямо и косвенно, а головной мозг влияет на систему иммунитета через такие пути, как контроль кровотока, температуры, оксигенации либо синтез гипертрофических гормонов, стресс также влияет на систему иммунитета через ЦНС либо путем нейронных или гормональных путей [9, 11]. Таким образом, кортизол РЖ действует как эффективный биомаркер, который можно использовать альтернативным неинвазивным способом для оценки психологического состояния, которое лишь предположительно связано со стрессом [4]. Эти открытия позволили предположить, что кортизол РЖ является лучшим индикатором психологического стресса, и изменения его уровня должны быть использованы при оценке психологического стресса у пациентов с жалобами на НСМ.

В данной работе наиболее частой психологической проблемой была тревожность (83,4%). Miziara [15] также сообщал, что наиболее распространенной проблемой была повышенная тревожность, однако Scully [21] сообщал о более часто встречаемой депрессии. Эти несоответствия могут относиться к разнице во встречаемости различных психологических проблем в различных обществах, в использовании различных критериев диагностики психологических проблем (таких как SCL-90, BDI и пр.), разнице размера групп, недостатка контрольной группы, культурной, религиозной, экономической разнице между обществами и разнице в частоте возникновения и типов стрессовых событий.

В целом нисходящие болевые пути, начинающиеся от коры головного мозга, гипоталамуса и лимбической системы и заканчивающиеся в таламусе, ретикулярной формации и ядрах шва, вырабатывают химические медиаторы, которые проводят или ингибируют нервные импульсы, входящие в спинной мозг или таламус. Некоторыми из этих важных терминальных нисходящих медиаторов являются 5-гидрокситриптамин и норэпинефрин, которые подвергаются изменениям в процессе стрессорного воздействия. Более того, эффект нисходящей чувствительной системы в изменении чувствительных импульсов, входящих в таламус и спинной мозг, подвергается изменениям, что проявляется в появлении боли или чувства жжения без видимых физических стимулов; в других случаях возможное физическое воздействие непропорционально чувству жжения. В то же время снижение секреции эндорфинов в ЦНС приводит к снижению модуляции чувствительных импульсов в спинной мозг или таламус, в конечном итоге приводя к более сильным болевым ощущениям [24].

Вероятно, можно утверждать, что после диагностирования СГР пациентов следует информировать о доброкачественности природы заболевания. Разговор с пациентом о природе болезни полезен для лечения, пациента стоит

убедить, что его состояние доброкачественно и не может указывать на злокачественность.

Нарушенная регуляция синтеза и распада медиаторов воспаления в данном случае, а также изменения функционального состояния элементов нервной системы могут явиться одними из ведущих механизмов развития НСМ, реализующихся как на местном, так и на системном уровнях и приводящих к срыву процесса адаптации к ортопедическим конструкциям, нарушению оральной толерантности и формированию гиперчувствительности. При этом гиперчувствительность приобретает свойство патологической системы, поскольку многие компоненты выходят из-под контроля регуляторных систем, поэтому оно становится дисрегуляционной патологией, т.е. непереносимость зубных протезов можно трактовать как болезнь нарушенной регуляции (дисрегуляции), проявляющейся в недостаточности адаптационных механизмов в организме, вызванных стрессом, депрессией и/или повышенной тревожностью.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с НСМ уровень кортизола в РЖ повышен, а у пациентов контрольной группы — нет. Дальнейшие

исследования содержания кортизола в РЖ в качестве биомаркера могут привести к развитию метода наблюдения за уровнем стресса и степенью тревожности и депрессии у пациентов с НСМ.

2. Снижение уровня кортизола в РЖ после снятия ортопедических конструкций и наличие IgE-антител к металлам в сыворотке крови у пациентов с НСМ указывает на необходимость и адекватность замены причинных ортопедических конструкций.
3. Исследование содержания кортизола в РЖ до и через 1 месяц после снятия ортопедических конструкций — удобный и информативный метод для диагностики эндогенного гиперкортицизма у пациентов с НСМ.
4. Пациенты с НСМ и высоким уровнем стресса, тревожностью и депрессией, при которой не выявляется аллергии и гиперчувствительности и не отмечается наличие ее объективных признаков, склонны к НСМ. Для выявления потенциальной возможности развития НСМ перед началом протезирования целесообразно определение психологического статуса с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 и методики «Тид», а также определения IgE-антител к металлам в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Водопьянова Н.Е.** Психодиагностика стресса. — СПб.: Питер, 2009. — 336 с.

2. **Карелин А.А. (ред.).** Психологические тесты. — Т. 1. — М.: ВЛАДОС, 2000.

3. **Amenábar J.M., Pawlowski J., Hilgert J.B., Hugo F.N., Bandeira D., Lhüller F. et al.** Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: casecontrol study. — *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* — 2008; 105 (4): 460—5.

4. **Aravindhan R., Vidyalakshmi S., Kumar M.S., Satheesh C., Balasubramaniam A.M., Prasad V.S.** Burning mouth syndrome: a review on its diagnostic and therapeutic approach. — *J Pharm Bioallied Sci.* — 2014; 6 (Suppl 1): S21—5.

5. **Arhakis A., Karagiannis V., Kalfas S.** Salivary alpha-amylase activity and salivary flow rate in young adults. — *Open Dent J.* — 2013; 7: 7—15.

6. **de Souza F.T., Teixeira A.L., Amaral T.M., dos Santos T.P., Abreu M.H., Silva T.A. et al.** Psychiatric disorders in burning mouth syndrome. — *J Psychosom Res.* — 2012; 72 (2): 142—6.

7. **Jääskeläinen S.K.** Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. — *Clin Neurophysiol.* — 2012; 123 (1): 71—7.

8. **Jensen J.L., Barkvoll P.** Clinical implications of the dry mouth. Oral mucosal diseases. — *Ann N Y Acad Sci.* — 1998; 842: 156—62.

9. **Kang Y.** Psychological stress-induced changes in salivary alpha-amylase and adrenergic activity. — *Nurs Health Sci.* — 2010; 12(4): 477—84.

10. **Kim H.I., Kim Y.Y., Chang J.Y., Ko J.Y., Kho H.S.** Salivary cortisol, 17 β -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and α -amylase in patients with burning mouth syndrome. — *Oral Dis.* — 2012; 18 (6): 613—20.

11. **Koray M., Dülger O., Ak G., Horasanli S., Uçok A., Tanyeri H. et al.** The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. — *Oral Dis.* — 2003; 9 (6): 298—301.

12. **Little J., Falace D., Miller C., Rhodus N.** Dental management of the medically compromised patient. — 8th ed. — Philadelphia: Mosby, 2013. — P. 240.

13. **López-Jornet P., Camacho-Alonso F., Andujar-Mateos M.** Salivary cortisol, stress and quality of life in patients with burning mouth syndrome. — *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2009; 23 (10): 1212—3.

14. **McGinley E.L., Moran G.P., Fleming G.J.** Biocompatibility effects of indirect exposure of base-metal dental casting alloys to a human-derived three-dimensional oral mucosal model. — *J Dent.* — 2013; 41 (11): 1091—100.

15. **Miziara I.D., Filho B.C., Oliveira R., Rodrigues dos Santos R.M.** Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome. — *J Psychosom Res.* — 2009; 67 (5): 443—8.

16. **Nakagawa A., Yoshida H., Morita S.** Changes of salivary cortisol and chromogranin A levels in patients with burning mouth syndrome. — *J Osaka Dental Univ.* — 2010; 44 (1): 57—63.

17. **Netto F.O., Diniz I.M., Grossmann S.M., de Abreu M.H., do Carmo M.A., Aguiar M.C.** Risk factors in burning mouth syndrome: a case-control study based on patient records. — *Clin Oral Investig.* — 2011; 15 (4): 571—5.

18. **Payne L.A., Hibel L.C., Granger D.A., Tsao J.C., Zeltzer L.K.** Relationship of salivary alpha amylase and cortisol to social anxiety in healthy children undergoing laboratory pain tasks. — *J Child Adolesc Behav.* — 2014; 2i: 1000129.

19. **Rabiei M., Kanjani M.S., Leili E.K., Kohanghadam S.** The comparison between anxiety, level of salivary cortisol and SIgA in oral lichen planus. — *J Res Dent Sci.* — 2012; 9 (3): 125—31.

20. **Rashkova M.R., Ribagin L.S., Toneva N.G.** Correlation between salivary α -amylase and stress-related anxiety. — *Folia Med (Plovdiv).* — 2012; 54 (2): 46—51.

21. **Scully C.** Burning mouth syndrome (oral dysaesthesia). — In: Oral and maxillofacial medicine, the basis of diagnosis and treatment. — 3rd ed. — Churchill Livingstone, 2013. — P. 249—253.

22. **Shah B., Ashok L., Sujatha G.P.** Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. — *Indian J Dent Res.* — 2009; 20 (3): 288—92.

23. **Unno K., Tanida N., Ishii N., Yamamoto H., Iguchi K., Hoshino M. et al.** Anti-stress effect of theanine on students during pharmacy practice: positive correlation among salivary alpha-amylase activity, trait anxiety and subjective stress. — *Pharmacol Biochem Behav.* — 2013; 111: 128—35.

24. **Woda A., Dao T., Gremeau-Richard C.** Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). — *J Orofac Pain.* — 2009; 23 (3): 202—10.