

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

«*03/05/17*» 2017 г.

Регистрационный номер № *031-0517*

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ НА КОМПОНЕНТЫ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

(инструкция по применению)

Учреждение-разработчик:

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника»

Авторы: к.м.н., доцент Карпук И.Ю., Варганов В.В.

Витебск, 2017

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц
01.06.2017
Регистрационный № 031-0517

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ КОНТАКТНОЙ АЛЛЕРГИИ
НА КОМПОНЕНТЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»

АВТОР: канд. мед. наук, доц. И. Ю. Карпук

Витебск 2017

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на диагностику аллергии неуточненной (Т-78.4) и контактной, вызванной металлами (хромом, никелем) (L23.0), путем сравнения процента прироста экспрессии CD63+CD203c+ на базофилах крови до и после инкубации с аллергенами.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-аллергологов-иммунологов, врачей лабораторной диагностики, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с симптомами, характерными для аллергических реакций.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Термостат.
2. Стерильные пробирки 10–20 мл (20–30 шт.).
3. Микропробирки 1,5 мл с крышкой (10–20 шт.).
4. Холодильник.
5. Автоматические дозаторы 20–200 мкл.
6. Проточный цитометр (чувствительность и разрешение определение частиц диаметром от 0,5 до 40 мкм. Скорость анализа — от 3 300 до 10 000 событий/сек. Скорость потока пробы — 4,17–100 мкл/мин.
7. Вортекс для перемешивания.
8. Моноклональные антитела CD203c-PE и CD63-FITC.
9. Гепарин.
10. Раствор, лизирующий эритроциты.
11. Физиологический раствор хлорида натрия на фосфатном буфере (ФРФ) рН 7,2.
12. Физиологический раствор хлорида натрия 0,9 %.
13. Соли металлов: хлорид хрома (III), хлорид никеля (II), хлорид кобальта (II).
14. Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) в концентрации 2 г/л.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Аллергия неуточненная (Т78.4) (после зубопротезирования).
2. Аллергический контактный дерматит, вызванный металлами (хромом, никелем) (L23.0).
3. Аллергический контактный дерматит, вызванный другими химическими веществами (цементом, пластиком, резиной) (L23.5).
4. Другие и неуточненные поражения слизистой оболочки полости рта (K13.7) (после зубопротезирования).
5. Стоматит и родственные поражения (K12) (после зубопротезирования).
6. Глоссодиния (K14.6) (после зубопротезирования).
7. Болезнь языка неуточненная (K14.9) (после зубопротезирования).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Абсолютных противопоказаний нет.

Ограничением к применению служит отсутствие возможности забора 3 мл крови.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. Подготовка аллергенов.

Стоматологические материалы, входящие в них металлы в виде солей NiCl₂, CrCl₃, перед постановкой теста разводят 1:100 стерильным физиологическим раствором натрия хлорида 0,9 %.

ЧСА в концентрации 2 г/л добавляли к 0,01 %-му раствору солей NiCl₂, CrCl₃ непосредственно перед использованием (СМА).

2. Провокация аллергеном *in vitro*.

Забор периферической крови пациента

Пациент за 12 ч до тестирования не употребляет алкоголь, продукты с кофеином, никотин, противоаллергические лекарственные средства (антигистаминные, глюкокортикостероиды), исключает продукты с высоким гликемическим индексом.

За 2 ч до исследования пациент не принимает пищу.

Материалом для исследования является периферическая кровь (1 мл), которую получают путем венопункции с соблюдением стандартных правил преаналитического этапа в пластиковые пробирки, используя в качестве антикоагулянта гепарин (из расчета 20 ЕД гепарина на 1 мл крови).

3. Ход реакции.

В 3 пластиковые пробирки (12x75 мм) раскапывают по 100 мкл гепаринизированной цельной крови.

В 1-ю пробирку добавляют 2,5 мкл 0,01 % раствора солей NiCl₂, CrCl₃ с альбумином, во 2-ю — 2,5 мкл физиологического раствора хлорида натрия 0,9 % (контроль), в 3-ю — 2,5 мкл физиологического раствора хлорида натрия 0,9 % с альбумином (контроль).

Исследуемые образцы ресуспендируют и культивируют в течение 15 мин при 37 °С в термостате.

После этого добавляют 2,5 мкл раствора моноклональных антител CD203c-PE и CD63-FITC, перемешивают на вортексе и инкубируют 15 мин при комнатной температуре.

Затем добавляют раствор, лизирующий эритроциты, и инкубируют при температуре 37 °С 10 мин.

Через 15 мин после добавления 500 мкл буферного раствора выполняют фенотипирование клеток.

4. Учет результатов.

Реакция считается положительной, если процент базофилов, экспрессирующих маркеры активации CD63+CD203c+, в пробе с аллергеном выше или ниже, чем в контроле на 17,2 %.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Осложнения отсутствуют.

Ошибки могут быть связаны с нарушением технологии выполнения анализа:

1. Использование крови, хранившейся более 2–3 ч с момента получения материала, приводит к искажению результатов исследований.

2. Использование стеклянных пробирок вместо пластиковых приводит к активации клеток вследствие контакта со стеклом.

3 Несоблюдение условий приготовления и хранения аллергенов.

Пути устранения:

1. Исследование венозной крови не позднее 2 ч с момента получения.

2. Использование пробирок из пластика.

3. Человеческий сывороточный альбумин в концентрации 2 г/л добавлять к 0,01 %-му раствору солей металлов непосредственно перед использованием. Рабочую суспензию хранить в холодильнике.

Контроль качества лабораторных исследований осуществляется методом изучения параллельных и повторных проб согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 873 от 10.09.2009 «Об утверждении инструкций по контролю качества клинических лабораторных исследований». При выполнении исследований необходимо соблюдать меры безопасности согласно действующим приказам ГНПА.

Обоснование целесообразности использования метода

Компоненты стоматологических материалов (КСМ) могут вызывать аллергические реакции. Следует отметить, что аллергические реакции на КСМ с проявлениями в полости рта статистически отмечаются гораздо реже, чем аллергические контактные дерматиты.

Совместимость дентальных сплавов с биологической средой полости рта важна для изготовления безопасных для здоровья пациентов зубных протезов. Достаточно большое количество *in vivo* и *in vitro* исследований указывает на тот факт, что, подвергаясь процессам коррозии и механического износа, дентальные металлосодержащие конструкции выделяют в среду полости рта ионы металлов, которые, соединяясь с белками, приобретают антигенные свойства, провоцируя аллергические реакции.

Спектр возможных симптомов, возникающих при формировании аллергических реакций к компонентам стоматологических материалов, достаточно широк: локальные гингивиты, красный плоский лишай, лихеноидные поражения слизистой оболочки, синдром горящего рта, мультиформная эритема, лейкоплакия, лейкоэритроплазия, эритроплазия, пузырчатка, глоссодиния, язвенные и афтозные стоматиты, хейлиты, глосситы, маргинальные периодонтиты.

По данным различных авторов, более половины пациентов с жалобами на неблагоприятное воздействие стоматологических материалов вообще не имеют каких бы то ни было объективных симптомов заболевания. Жалобы пациентов с побочными реакциями к КСМ отличаются разнообразием. Они предъявляют жалобы на ощущение жара, жжения и/или боли в области слизистой оболочки полости рта и/или языка при отсутствии каких-либо иных симптомов, характерных для других заболеваний. Вышеуказанным симптомам может сопутствовать умеренная эритема слизистой оболочки полости рта, однако никаких характерных для иных заболеваний признаков при гистологическом исследовании не обнаруживается. Причинами вышеуказанных симптомов могут быть: локальное раздражение слизистой оболочки (физическое и токсическое), контактная аллергия, системные заболевания (сахарный диабет, синдром Шегрена), кандидоз слизистой оболочки полости рта и эмоционально-обусловленные факторы. В подавляющем большинстве случаев симптомы возникают после проведения зубопротезирования или лечения зубов. В ряде случаев в ходе алерготестирования у пациентов выявляется сенсibilизация к КСМ, что дает возможность предположить ведущую этиологическую роль в патогенезе заболевания аллергических реакций.

Констатация большого количества объективных и субъективных симптомов, приписываемых негативному влиянию компонентов дентальных сплавов, не выдерживает даже умеренной критики приводимых в различных исследованиях данных. Большинство подобных исследований ставит разные цели и задачи, использует различные диагностические критерии и существенно различающиеся подходы к диагностике данной патологии. Вопрос о диагностической значимости большинства предлагаемых методов исследований на сегодняшний день остается открытым.

Анализ клинических проявлений не может служить достаточным основанием для достоверной диагностики в силу большого разнообразия как общих, так и местных симптомов. Схожие симптомы могут являться следствием общих заболеваний и приема медикаментов. Поэтому при несомненной диагностической значимости этапов сбора аллергологического анамнеза и анализа клинических проявлений существует необходимость разработки специальных методов диагностики.

До настоящего времени нет консенсуса относительно использования тестов *in vivo* и *in vitro* при диагностике аллергии на КСМ.

Учитывая тот факт, что аллергия на КСМ развивается по контактному типу, изучение базофильной гиперчувствительности в ее патогенезе является весьма актуальным. Кожной базофильной гиперчувствительностью называют опосредованную лимфоцитами, замедленную аллергическую реакцию с большим количеством базофильных клеток.

Аппликационные кожные пробы (АП) рассматриваются как золотой стандарт тестирования на предмет аллергии и гиперчувствительности к КСМ. Однако из-за ложноположительных АП пациенты могут лишаться возможности установки желаемых ортопедических конструкций. Таким образом, недостатки АП пробуждают интерес к поиску надежных тестов *in vitro* для подтверждения аллергии.

Маркер активации базофилов CD63 (гранулоцит-ассоциированный тетраспан), который определяется с помощью проточной цитометрии (ПЦ), исследовался и сравнивался с АП, в результате чего сообщалось о его меньшей чувствительности и меньшей специфичности для диагностики лекарственной аллергии. Недавно описанный маркер активации базофилов CD203c при лекарственной и пищевой аллергии (экто-нуклеотидная пирофосфатаза/фосфодиэстераза, трансмембранный эктофермент II типа) до настоящего времени не изучался при аллергии на КСМ.

При сравнении CD203c с CD63 авторы пришли к выводу, что CD203c был лучшим маркером, чем CD63, для диагностики аллергии на латекс, второе исследование выявило, что CD63 более специфичен, а CD203c более чувствителен при аллергии на пчел и ос. Третье исследование заключило, что CD63 был более чувствительным, чем CD203c, при диагностике аллергии на миорелаксанты, а четвертое показало, что CD203c более надежен по сравнению с CD63 при диагностике аллергии на кошачью шерсть.

Таким образом, существует необходимость в разработке метода диагностики аллергии на КСМ по приросту CD203c+ CD63+ базофилов, после инкубации в пробирке с причинным аллергеном, для установления их причинности в возникновении патологических симптомов у пациентов после протезирования.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач УЗ «Витебская областная
клиническая больница»

_____ А. А. Оладько

_____ 2017 г.

Отчет о предварительном клиническом испытании метода профилактики аллергических реакций у пациентов с НСМ

Обследовано 22 пациента в возрасте от 42 до 74 лет, из них 4 мужчин и 18 женщин, направленных в клиники кафедр общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО ВГМУ с жалобами на НСМ. Все пациенты указывали на наличие причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости зубопротезного материала и фактом контакта с ним.

Группу сравнения составили 20 пациентов (3 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 45 до 68 лет без жалоб на НСМ и 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.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Все пациенты, включенные в исследование, собственноручно заполнили добровольное информированное согласие на участие в работе.

1. Аппликационное кожное тестирование с растворами солей металлов.

Всем участникам исследования ставили аппликационные кожные пробы (АП) с использованием специальных аппликаторов — Finn Chamber on Scanpor (Epitest Ltd.Oy, Tulusa, Finland) и тестовых субстанций — солей металлов Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Ti^{2+} , Zn^{2+} на вазелиновой основе (Epitest Ltd.Oy, Tulusa, Finland).

В качестве отрицательного контроля использовался чистый медицинский вазелин.

Для выявления IgE-антител к ионам металлов мы использовали стандартную иммуноферментную тест-систему фирмы EUROIMMUN (Германия).

В качестве аллергенов были использованы аллергодиски с Ni-HSA, Cr-HSA, Co-HSA, Gold-HSA.

Концентрацию IgE в исследуемых образцах определяли, внося полученные значения оптической плотности в калибровочный график. Уровни антител определяли согласно инструкции.

2. Подготовка КСМ для теста активации базофилов методом проточной цитометрии (ПЦ).

Раствор солей Co^{2+} , Cr^{3+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} разводили до концентраций 0,01 мг/мл в физиологическом растворе (СМ). Человеческий сывороточный альбумин в концентрации 2 г/л добавляли к этому раствору непосредственно перед использованием (СМ-А).

В качестве негативных контролей использовали образцы нестимулированной цельной крови с физраствором и физраствором с ЧСА.

Образцы крови пациентов разделяли в 4 пробирки (12x75 мм), использовали 100 мкл крови на тест: 2 модельных аллергена и 2 негативных контроля активации. В пробирки добавляли модельные аллергены.

3. Фенотипирование клеток.

Для фенотипирования клеток кровь брали натошак из локтевой вены в пробирки с гепарином (20 ед/мл).

Исследование выполняли на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США) с использованием моноклональных антител CD203c-PE и CD63-FITC. Применяли моноклональные антитела производства «Invitrogen Corporation», «Life Technologies Corporation», «Beckman Coulter», США.

После добавления к 100 мкл гепаринизированной цельной крови в пробирки по 2,5 мкл модельных аллергенов исследуемые образцы ресуспендировали и культивировали в течение 15 мин при 37 °С в термостате.

После чего добавляли 2,5 мкл раствора моноклональных антител CD203c-PE и CD63-FITC, перемешивали на вортексе и инкубировали 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли раствор, лизирующий эритроциты, и инкубировали при температуре 37 °С еще 10 мин.

После добавления 500 мкл буферного раствора производили фенотипирование.

4. Статистический анализ.

Результаты ПЦР обрабатывались вслепую, лаборант-оператор не знал о диагнозах пациентов. Наоборот, диагностика аллергии проводилась прежде, чем результаты ПЦР становились известны.

Расчеты показателей производились в программе Statistica 10,0. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения (Shapiro-Wilk $p > 0,05$), обрабатывались с помощью критерия T-test, непараметрические данные — с помощью критериев Mann–Whitney U Test (M-U), парного теста Wilcoxon Matched Pairs Test с указанием уровня достоверности расчета (p). Корреляция показателей оценивалась с помощью непараметрического теста Spearman Rank Order Correlations с указанием степени и уровня достоверности расчета (p). Для оценки значимости критериев применялся ROC-анализ с указанием чувствительности, специфичности, уровня значимости (AUC), достоверности (p). ROC-анализ проводили в программе MedCalc.

О качестве метода диагностики судили по экспертной шкале, которая базируется на величине AUC и имеет несколько градаций: площадь AUC, равная 0,9–1 — отличное качество модели; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — среднее; 0,5–0,6 — неудовлетворительное.

В опытную группу (n = 22) были включены 6 (27,3 %) пациентов с резкоположительными, 4 (18,2 %) — с сильноположительными и 5 (22,7 %) — с положительными реакциями к NiCl₂ (3 %) по результатам АП.

К раствору соли CrCl₃ (3 %) по результатам АП у 5 (22,7 %) пациентов были отмечены резкоположительные реакции, у 3 (13,63 %) — сильноположительные и у 3 (13,63 %) — положительные.

Кожная гиперчувствительность к раствору соли CoCl_2 (1 %) у лиц с НСМ выявлена по АП у 8 пациентов, из них у 4 (18,2 %) пациентов реакция была резкоположительной, у 2 (9 %) — сильноположительной и у 2 (9 %) — положительной.

При этом результаты АП были одновременно положительными на NiCl_2 (3 %) и CrCl_3 (3 %) у 7 (31,8%) пациентов; на NiCl_2 (3 %) и CoCl_2 (1 %) — у 5 (22,7 %); на CrCl_3 (3 %) и CoCl_2 (1 %) — у 2 (9 %), а на NiCl_2 (3 %), CrCl_3 (3 %) и CoCl_2 (1 %) — у 2 (9 %).

Тест активации базофилов

Процент аллерген-активированных базофилов определялся как процент базофилов, экспрессирующих маркер, минус значение в нестимулированной контрольной пробе.

Диагностическую значимость этих показателей для лабораторного подтверждения диагноза аллергии и гиперчувствительности на КСМ оценивали при помощи метода ROC-анализа (анализа кривой Receiver-Operator characteristic). Устанавливали оптимальную точку (критерий) отсечения (*cut-off value*) для изучаемых признаков и определяли площадь под кривой (AUC, или *area under curve*) для сравнения диагностической значимости выбранных признаков при установлении диагноза.

По результатам тестов рассчитывали оптимальный порог процента прироста $\text{CD63}^+\text{CD203c}^+$ базофилов при оптимальных значениях чувствительности (Se) и специфичности (Sp) для различных индукторов их активации (рисунок 1 и 2).

Наилучшее соотношение чувствительности и специфичности наблюдалось для СМ-А, где AUC была равна 0,86. Этот параметр указывает на высокую диагностическую значимость этого лабораторного теста.

При выборе из нескольких лабораторных тестов, обладающих сопоставимой диагностической мощностью, проводится их сравнение по другим дополнительным критериям. К ним относится соотношение «стоимость-эффективность» теста, а также неинвазивность, простота анализа и представления результатов, быстрота выполнения.

С учетом того, что получение ЖФП — длительный процесс, требующий использования специального оборудования для оценки концентрации ионов металлов в раствор, СМ-А является наиболее подходящим индуктором экспрессии $\text{CD63}^+\text{CD203c}^+$ на базофилах, сопоставимым по специфичности с ЖФП-А (таблица 1).

ROC-кривая

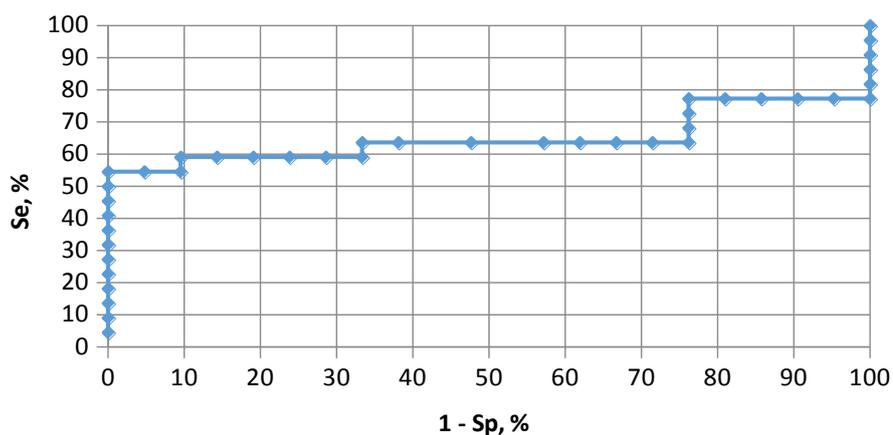


Рисунок 1. — ROC-анализ для определения аллергии на КСМ с СМ; в качестве индуктора активации CD63⁺CD203c⁺ базофилов

ROC-кривая

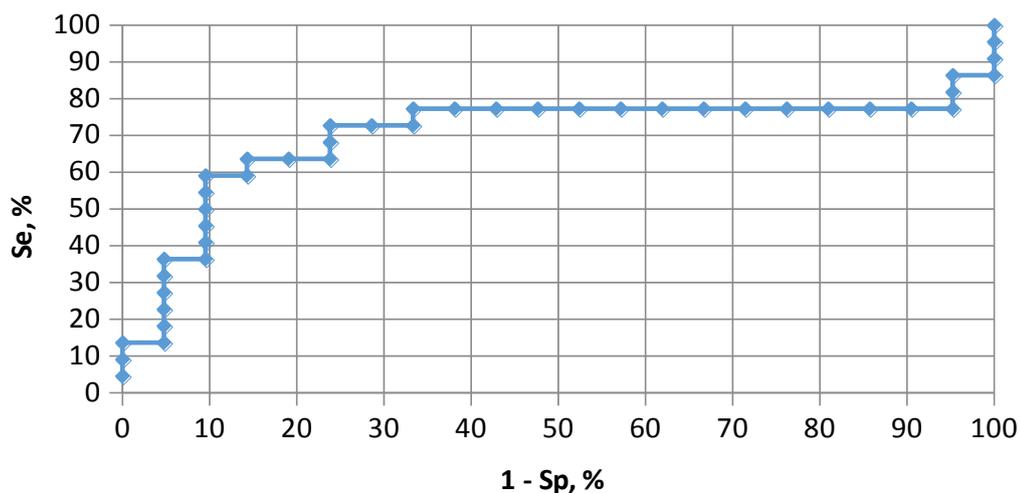


Рисунок 2. — ROC-анализ для определения аллергии на КСМ с СМ-А; в качестве индуктора активации CD63⁺CD203c⁺ базофилов

Таблица 1. — Сравнение различных индукторов активации CD63⁺CD203c⁺ базофилов в диагностике аллергии на КСМ у пациентов

Индукторы	Se	Sp	AUC	p	Оптимальный порог прироста
СМ	54 %	100 %	0,64	0,1	5,2 %
СМ-А	64,1 %	90 %	0,7	0,04	17, 2%

Из результатов ROC-анализа следует, что СМ-А, обладают достоверной диагностической значимостью при выявлении аллергии на КСМ.

Анализ корреляции результатов

Результаты, полученные при использовании СМ-А в качестве индуктора активации CD63⁺CD203c⁺, сильно и умеренно коррелировали с результатами АП с 3 % раствором соли NiCl₂ через 48 ч с момента постановки АП ($R_{\text{Spearman}} = 0,56$; $p < 0,05$).

При постановке теста активации CD63⁺CD203c⁺ базофилов с СМ-А установлена умеренная корреляция с результатами АП с 3 % раствором соли CrCl₃ через 48 ч с момента постановки АП ($R_{\text{Spearman}} = 0,54$; $p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи результатов постановки теста активации базофилов по увеличению экспрессии CD63⁺CD203c⁺ с СМ-А выявил корреляцию с результатами АП с 1 % раствором соли CoCl₂ через 48 ч с момента постановки АП ($R_{\text{Spearman}} = 0,62$; $p < 0,05$).

Определение IgE-антител к КСМ

IgE-антитела к Ni-HSA в опытной группе выявлены у 16 (72,7 %) пациентов в ИФА. При исследовании сывороток крови в группе сравнения IgE-антитела к Ni-HSA обнаружены у 2 (10 %) пациентов (таблица 2).

IgE-антитела к Cr-HSA в опытной группе обнаружены у 14 (63,6 %) пациентов. В группе сравнения обнаружены IgE-антитела к Cr-HSA методом ИФА у 1 (5 %) пациента.

Методом ИФА IgE-антитела к Co-HSA в опытной группе выявлены у 11 (50 %) пациентов, а в группе сравнения они пациентов отсутствовали.

Таблица 2. — Частота наличия «+» и отсутствие «-» IgE-антител к КСМ у пациентов опытной группы

Группы пациентов	Ni-HSA n (%)		Cr-HSA n (%)		Co-HSA n (%)	
	+	-	+	-	+	-
Опытная группа (n = 22)	16 (72,7 %)*+	6 (27,3 %)	14 (63,6 %)*+	8 (36,4 %)	11 (50 %)*+	11 (50 %)
Группа сравнения (n = 20)	2 (10 %)	18 (90 %)	1 (5 %)	19 (95 %)	0	20 (100 %)

* — различия между группами с $p < 0,05$ относительно группы сравнения;
+ — различия между группами с $p < 0,05$ по сравнению с группой без гиперчувствительности.

Как видно из приведенных данных (таблица 2), IgE-антитела к Me- ЧСА в сыворотке крови у пациентов опытной группы встречались чаще, чем у лиц группы сравнения.

Результаты выявления IgE-антител у пациентов опытной группы, указывают на IgE-зависимую клиническую форму повышенной чувствительности к комплексу металл-белок.

Не следует преувеличивать диагностическую роль уровня общего IgE в обследовании пациентов с аллергией, а обнаружение IgE-антител не доказывает, что именно этот аллерген ответственен за клиническую симптоматику; окончательное заключение и интерпретация лабораторных данных должны быть сделаны только после сопоставления с клинической картиной и результатами выявления сенсibilизации к металлам.

Корреляция у пациентов опытной группы уровня экспрессии CD63⁺CD203c⁺ базофилов под воздействием СМ-А с содержанием IgE-антител к: Ni-HSA ($R_{\text{Spearman}} = 0,82$; $p < 0,05$), Co-HSA ($R_{\text{Spearman}} = 0,87$; $p < 0,05$), Cr-HSA — умеренная ($R_{\text{Spearman}} = 0,41$; $p < 0,05$).

Таким образом, после инкубации лейкоцитов крови пациентов опытной группы с СМ-А происходит прирост или снижение количества CD63⁺CD203c⁺ базофилов.

При сравнении диагностической значимости СМ и СМ-А как индукторов прироста или уменьшения количества CD63⁺CD203c⁺ базофилов установлено, что наивысшей диагностической эффективностью обладает СМ-А (чувствительность — 64,1 %; специфичность — 90 %; AUC 0,7; $p = 0,004$, при пороге прироста экспрессии CD63⁺CD203c⁺ базофилов — 17,2 %). Поэтому метод диагностики гиперчувствительности к КСМ по приросту CD63⁺CD203c⁺ базофилов с использованием в качестве индуктора СМ-А может служить надежным и достоверным тестом для выделения группы риска развития непереносимости конкретных стоматологических материалов.