

а еще 30–35% отмечают уменьшение выраженности симптомов на фоне терапии и рационального трудоустройства [5]. В свою очередь лица, продолжающие работать в условиях экспозиции триггерного вещества, подвержены высокому риску необратимого тяжелого течения заболевания. ■

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С.Н. Авдеев, Н.М. Ненашева, К.В. Жуденков, В.А. Петраковская [и др.] // Пульмонология. 2018. Т. 28. №3 С. 341–358.
2. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с бронхиальной астмой». 30.04.2024 г. №84 // <https://minzdrav.gov.by/>.
3. British Thoracic Society Clinical Statement on occupational asthma / Ch.M. Barber [et al.] // Thorax. 2022. P. 1–10.
4. Impact of occupational exposures on exacerbation of asthma: a population Based asthma cohort study / K.J. Hennerberger [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. 2016. №16. P. 148.
5. Workplace interventions for treatment of occupational asthma / P.K. Hennerberger [et al.] // Cochrane Database Systematic Review. 2019. №10. P. CD006308.
6. A Practical Clinical Model for Diagnosing Occupational Asthma in Workers Exposed to low-Molecular-weight agent s: Model Development and Validation / H.N. Kigloo [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2026. №14(5). P. 1121–1132.
7. Main causal agents of occupational asthma in France / D. Lucas [et al.] // Annals of Work Exposures and Health. 2023. №67(3). P. 297–302.
8. Matazimov M.T. Allergy and allergy related diseases: global Statistics and analysis of sources / M.T. Matazimov, M.Sh. Dolanova // Central Asian Journal of education and Innovation. 2026. Vol. 5(1), Part 3. P. 16–21.
9. Martinez R.O. Guidelines for Occupational Asthma / R.O. Martinez // Archivos de Bronconeumologia. 2006. №42(9). P. 457–474.
10. Moore V.C. A Systematic Review of Serial Peak Expiratory Flow Measurements in the Diagnosis of Occupational Asthma / V.C. Moore, M.C. Yaakkola, P.C. Burge // Annals Respiratory Medicine. 2009. Vol. 1. P. 31–44.
11. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study / Sistek D. [et al.] // The European Respiratory Journal. 2001. №17(2). P. 214–219.
12. Diagnosis and management of work-related asthma / S.M. Tarlo [et al.] // Chest. 2008. №134. P. 1–41.
13. Severe Occupational Asthma insights from a multicenter European Cohort / O. Vandenplas [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019. №7. P. 2309–2318.

Провокационное аллерготестирование гиперчувствительности к металлам



Наталья Аляхнович,

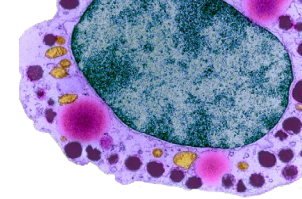
доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, доцент



Оксана Ищенко,

заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор

Гиперчувствительность к металлам (ГЧМ) – замедленная аллергическая реакция, возникающая при повторных контактах с металлическими изделиями. Учитывая их широкое применение в медицине, ГЧМ может иметь серьезные последствия и вызывать послеоперационные осложнения, в том числе несостоятельность протезов и имплантов [1]. Иммунный ответ на металлы отличается от гиперчувствительности на продукты питания, лекарства и аллергены окружающей среды (пыльцевые, бытовые, эпидермальные и т.д.). ГЧМ обусловлена 4-м типом аллергических реакций и представляет собой активацию сенсibilизированных Т-лимфоцитов, которая проявляется через 2–3 суток после контакта с металлом, к которому ранее была приобретена повышенная чувствительность. Т-лимфоциты пролиферируют и продуцируют провоспалительные цитокины, чем вызывают активацию макрофагов и выброс дополнительных медиаторов воспаления [2]. ГЧМ может проявляться отеком, дерматитом, болью вокруг места имплантации, потерей функции протеза вследствие остеолитизиса [3],



поражением более глубоких тканей со снижением объема движений и суставным выпотом [4].

Тотальную артропластику, а также открытую репозицию с внутренней фиксацией проводят с помощью металлоконструкций из нержавеющей стали, сплавов кобальта или титана. В случае эндопротезирования суставов обычно используется титан благодаря его способности быстро покрываться оксидной пленкой, устойчивой к окружающей среде, что придает ему относительную биологическую инертность [5]. Кроме того, титан схож по характеристикам с эластичностью кости, что способствует заживлению тканей после бесцементной артропластики и фиксации переломов [6]. Комбинации с кобальтом обеспечивают необходимую гладкость поверхностей, а применение нержавеющей стали с никелем, хромом, железом и молибденом обусловлено ее способностью к хорошей деформации при нагрузках, что предпочтительно при срастании переломов [5].

Распространенность ГЧМ, проявляющейся в виде кожных реакций, оценивается в 10–15% в общей популяции, с наибольшим количеством реакций на никель (14%) [1]. Тем не менее имеются описания клинических случаев гиперчувствительности на хром, кобальт, молибден и даже титан. Несмотря на сравнительно большую устойчивость к коррозии, исследования *in vivo* и *in vitro* доказали, что оксидный слой на поверхности титановых имплантов может повреждаться, например, при травме или высоких механических нагрузках, а также в результате контакта с биологическими средами организма, что влечет выделение ионов. Ионы титана активно связываются с белками

и аминокислотами, формируют металлоорганические комплексы и способствуют увеличению скорости дальнейшей коррозии титанового сплава. Обнаружено от 100 до 300 ионов титана на миллион в тканях около импланта и в региональных лимфоузлах [7].

Гистологическая оценка при ГЧМ показывает инфильтрацию лимфоцитами и развитие фиброза вследствие контакта с ионами металлов, поступающими в окружающие ткани после начала коррозионных процессов в металло-содержащих изделиях [8].

Наиболее распространены клинические проявления аллергии на металлоконструкции – локальные периимплантные кожные реакции: эритематозно-папулезная сыпь, экзема с шелушением, плохое заживление послеоперационной раны, иногда сочетание с системными высыпаниями по типу крапивницы, псориаза, псориатических бляшек и др. Принимая во внимание возможность системных реакций, в том числе и в отдалении от металлоконструкции, а также неспецифических, сходных с другими осложнениями (инфекционными или механическими) симптомов, истинная распространенность ГЧМ может быть значительно выше [1].

В случае аллергического контактного дерматита общепринятым методом диагностики выступает патч-тестирование – способ диагностирования аллергии при аппликации на кожу исследуемого аллергена в нераздражающей концентрации на 2 суток с последующей визуальной фиксацией возникающих типичных проявлений гиперчувствительности замедленного типа – везикулярной воспалительной инфильтрации, возникающей в среднем после 72 часов после контакта причинного аллергена с кожей [9].

В случае ГЧМ в ортопедии аппликационное тестирование не всегда информативно, так как не полностью повторяет условия экспозиции металлического протеза [9]. Другой способ диагностики – использование реакции трансформации лимфоцитов (РТЛ), которая измеряет пролиферацию периферических лимфоцитов в ответ на воздействие потенциального аллергена *in vitro* после инкубационного периода. Тем не менее не обнаружено стойкой корреляции между РТЛ и гистологическим подтверждением периимплантной патологии, что свидетельствует о невозможности применения РТЛ в качестве единственного надежного предиктора осложнений артропластики вследствие ГЧМ [10].

Генетическая предрасположенность, нарушения в системе иммунитета, степень выделения ионов металлов из металлоконструкций, обширность хирургических манипуляций в ходе установки импланта влияют на развитие и разнообразие клинических симптомов ГЧМ. Принимая во внимание низкую степень осведомленности медицинских работников в данной области, необходимы стандартные протоколы предоперационного выявления пациентов с ГЧМ или высоким риском ее возникновения с обращением особого внимания на людей с асептическим отторжением импланта в прошлом [1].

В качестве методов лечения ГЧМ необходимо выделить терапию топическими иммунодепрессантами, в том числе глюкокортикостероидами при локализованных дерматитах, тогда как тяжелые случаи требуют ревизии имплантов на основе альтернативных материалов – керамических покрытий, танталовых и иных сплавов, устойчивых к коррозии [11].

Научными сотрудниками университета было обследовано 66 человек, средний возраст – 43 года, из них 58 женщин (87,9%) и 8 мужчин (12,1%). Всех пациентов разделили на группы по вероятности ГЧМ с помощью разработанного балльного опросника [12, 13]. Набравших менее 3 баллов и без симптомов непереносимости металлов включили в группу сравнения (16 человек), имевших признаки ГЧМ и набравших от 3 баллов – в исследуемую группу (50 человек). Средний возраст обследованных достоверно не различался – 41,9 [34,0; 50,0] и 43,6 [40,1; 47,1] лет, как и соотношение по полу (%) – женщины/мужчины – 12,0/88,0 и 12,5/87,5 соответственно.

Все пациенты прошли провокационное аллерготестирование – аппликационные пробы со стандартными соединениями хрома, кобальта, молибдена, никеля, алюминия, титана на вазелине (инструкция №081-1225) [13].

Кроме того, часть представителей группы (22 человека) с высокой вероятностью гиперчувствительности к соединениям титана (выявлено по характерным анамнестическим указаниям опросника – так называемым большим критериям, таким как аллергические реакции в анамнезе на продукты с пищевыми красителями, на лекарственные препараты в окрашенных таблетках и капсулах без указания конкретного действующего вещества, на косметические средства и средства гигиены, ухода (зубные пасты) в случае наличия оксида титана или физического солнцезащитного компонента в их составе, на титаносодержащие импланты/протезы) прошли сублингвально-оральную пробу с оксидом титана с оценкой изменения пероксидазной активности ротовой жидкости (инструкция №112-1124) [14].

Всем обследованным до и после провокационных проб проведен общеврачебный осмотр.

Результаты статистически обрабатывались в программе Statistica 8.0 с применением критериев T-test Стьюдента, Манна – Уитни (M-U), корреляции Spearman Correlation в зависимости от типа распределения величин.

По результатам анализа опросника выделены 2 подгруппы. Установлено, что у 22 человек (подгруппа 1) наблюдались симптомы аллергического контактного дерматита на металлы (таблица).

Оставшиеся 28 человек (подгруппа 2) отмечали системные аллергические реакции в виде гиперемии кожи, отеков, крапивницы, зуда, ощущения металлического привкуса во рту, жжения после установки металлоконструкций, нанесения татуировки либо после употребления/использования косметических средств, пищевых продуктов, лекарственных препаратов, потенциально содержащих пищевые добавки с повсеместно распространенным и входящим в их

Анамнестические сведения	Группа					
	исследуемая (n=50)				сравнения (n = 16)	
	подгруппа 1 (n=22)		подгруппа 2 (n=28)			
	n	%	n	%	n	%
Дерматит в виде зудящих пузырьков, эритема, отек, инфильтрация в местах контакта с металлической фурнитурой, бижутерией и т.д.	22	100*	0	0	0	0
Наличие любых аллергических реакций на металлические изделия	22	100	19	67,9*	0	0
Наличие металлоконструкций в организме	6	27,3	18	64,3*	0	0
Наличие зубных имплантов	7	31,8	11	42,9	6	37,5
Периимплантиты и другие симптомы непереносимости металлических зубных имплантов и ортопедических металлоконструкций	3	13,6	6	21,4	0	0
Сыпь, покраснение кожи при использовании косметических средств	11	50,0	13	46,4	3	18,8
Сыпь, покраснение кожи вследствие применения дезодорантов	3	13,6	3	10,7	0	0
Отягощенный аллергоанамнез	10	45,6	16	57,1	0	0
Подозрение на гиперчувствительность к соединениям титана	8	36,4	14	50,0	0	0

Таблица. Анамнестическая характеристика обследованных пациентов. Примечание: * – достоверные различия между подгруппами ($p < 0,05$)

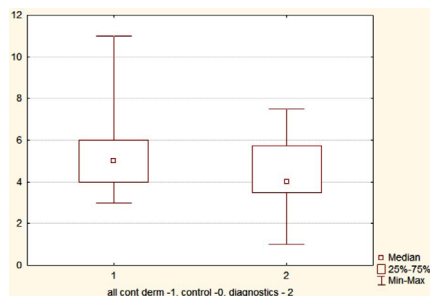
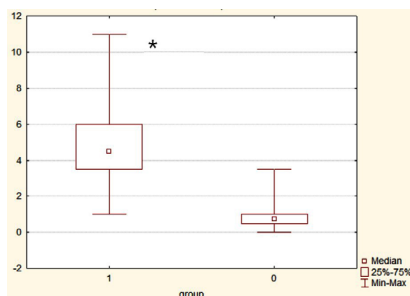
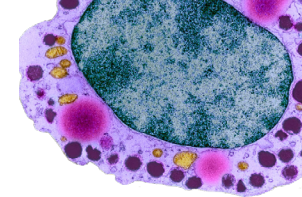


Рис. 1, 2. Баллы опросника исследуемой и группы сравнения (слева), баллы опросника подгрупп исследуемой группы (справа)

состав оксидом титана (таблица). Достоверно меньшее количество пациентов подгруппы 2 – 67,9% ($p=0,005$) – называли металлы в качестве причинно-значимых аллергенов или связывали свои симптомы с контактом с ними (у большинства из них ($p=0,01$) имелись металлоконструкции в организме – зубные импланты и/или ортопедические протезы), в отличие от представителей 1-й подгруппы (таблица). По остальным анамнестическим признакам количество людей в подгруппах статистически не различалось.

Пациенты исследуемой группы набрали достоверно большее количество баллов по опроснику – 4,5 (3,5; 6,0), чем группа сравнения – 0,8 (0,5; 1,0) (M-U: $p=0,000$) (рис. 1). Баллы между подгруппами значимо не различались: в 1-й они составили 5,0 (4,0; 6,0), во 2-й – 4,0 (3,5; 5,8) (M-U: $p=0,09$) (рис. 2).

У людей с симптомами аллергического контактного дерматита на металлы (подгруппа 1) аппликационные пробы с металлами показывали положительный результат значительно чаще, чем в подгруппе с другими симптомами ($p=0,001$).

В первой подгруппе аппликации были положительными в 77,3% случаев (17 человек из 22 обследованных), во второй – в 25,0% (7 из 28), и это подтверждает наблюдение о том, что патч-тестирование более эффективно в диагностике кожных симптомов ГЧМ.

В подгруппе 1 чаще выявлялась аллергия к никелю (в 88,2% случаев из положительных результатов аппликаций), далее – к хрому (35%) и кобальту (23,5%), реже – к титану (17,7%) (рис. 3), молибдену и алюминию (11,8%). В подгруппе 2 наибольшее

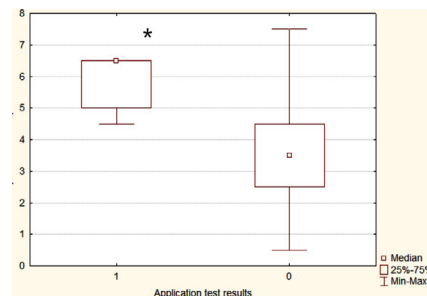


Рис. 4. Баллы опросника пациентов с положительными и отрицательными результатами аппликационного тестирования с металлами в подгруппе 2

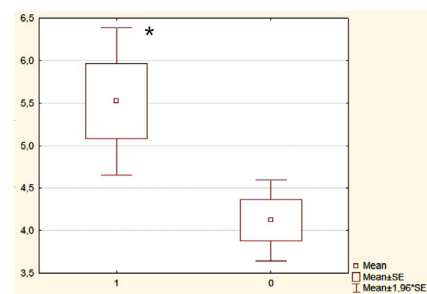


Рис. 5. Баллы опросника пациентов с подозрением на гиперчувствительность к титану и без нее в исследуемой группе

количество положительных аппликаций было с титаном (57,1% случаев), далее – с никелем, кобальтом и молибденом (по 42,9%), реже – с хромом (14,2%), не было их с алюминием. Интересно, что у всех 7 пациентов с положительными пробами на металлы в подгруппе 2 было зарегистрировано значимое увеличение пероксидазной активности ротовой жидкости после сублингвально-орального провокационного теста с оксидом титана [14], что подтверждает сенсibilизацию к титану.

У лиц с положительным тестом на металлы в подгруппе 2 были выше баллы по опроснику – 6,5 (5,0; 6,5), по сравнению с теми, у кого аппликации не выявили сенсibilизацию ни к одному протестированному металлу –



Рис. 3. Положительные аппликации после 48 ч экспозиции с соединениями металлов, слева направо: с никелем, кобальтом и титаном

3,5 (3,0; 4,5) ($M-U: p=0,008$) (рис. 4), в то время как в подгруппе 1 таких различий по баллам опросника не наблюдалось.

Положительный результат аппликационных проб с металлами в подгруппе 2 коррелировал с подозрением на гиперчувствительность к титану ($r=0,6$), а также с более высокими баллами по опроснику, отягощенным аллергоанамнезом и аллергическими реакциями на косметику в анамнезе ($r=0,5$), тогда как в подгруппе 1 подобных корреляций не обнаружено.

Из 22 пациентов с подозрением на гиперчувствительность к титану балльные результаты опросника – 5,5 [4,6; 6,4] – были значительно выше, чем у остальных – 4,1 [3,6; 4,6] ($T\text{-test}: p=0,005$) (рис. 5).

Провокационный сублингвально-оральный тест с оксидом титана у этих пациентов был положительным у 17 человек (77%), что соответствует исследованиям диагностической чувствительности предложенного провокационного теста, проведенным ранее [14, 15]. Так как сублингвально-оральная проба выполнялась только у лиц с подозрением на гиперчувствительность к титану, частота положительных результатов в подгруппе 1 (75%) и в подгруппе 2 (79%) достоверно не различалась.

Частота положительных аппликационных проб с оксидом титана у пациентов с подозрением на гиперчувствительность к данному металлу составила лишь 23%, еще у 9% они были сомнительными, что показывает более низкую эффективность кожного провокационного аллерготестирования по сравнению с сублингвально-оральной пробой ($p=0,001$).

У имеющих аллергические симптомы непереносимости

металлоконструкций ($n=9$) аппликационные кожные пробы с соединениями металлов были положительными у 5 человек (55,6%), среди них у 33,3% – с никелем или хромом, у 22,2% – с кобальтом, молибденом или титаном, у одного (11,1%) – сомнительная с алюминием. Лишь в одном случае была выявлена моносенсибилизация к никелю, у остальных – одновременно к нескольким металлам. Сублингвально-оральная проба с оксидом титана выполнена пяти пациентам из этой подгруппы. В 4 случаях (80,0%) она была положительной, причем в одном помогла выявить сенсибилизацию к титану при отрицательных аппликационных пробах. Всего гиперчувствительность к соединениям протестированных металлов подтверждена в 66,7% случаев непереносимости металлоконструкций. В группе сравнения все результаты кожного аппликационного тестирования с металлами были отрицательными.

Таким образом, опросник определения ГЧМ позволяет выявить пациентов, нуждающихся в дальнейшем провокационном аллерготестировании. Аппликационные пробы с металлами наиболее эффективны в диагностике ГЧМ у пациентов с симптомами аллергического контактного дерматита (77%); сублингвально-оральное тестирование с оксидом титана одинаково эффективно в выявлении гиперчувствительности к титану как у пациентов с кожными, так и с системными признаками (75–79%). Предложенные методы провокационного аллерготестирования позволяют выявить сенсибилизацию к металлам в 67% случаев у пациентов с симптомами непереносимости металлоконструкций. ■

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Metal Hypersensitivity and Contact Dermatitis in Orthopedic Hardware and Biocompatible Implants / A. Cetvetello [et al.] // *Dermis*. 2025. №5(3). P. 37.
2. Marwa K. Type IV Hypersensitivity Reaction / K. Marwa, N.P. Kondamudi // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562228>.
3. Badell J.S. Metal allergy and the use of custom implants in primary total ankle replacement / J.S. Badell, J.M. Cottom // *Foot & Ankle Surgery: Techniques, Reports & Cases*. 2023. №3(2). P. 100285.
4. Pacheco K.A. Contact Dermatitis From Biomedical Devices, Implants, and Metals-Trouble From Within / K.A. Pacheco, J.P. Thyssen // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024. №12(9). P. 2280–2295.
5. Tapscott D.C. Orthopedic Implant Materials / D.C. Tapscott, C. Wottowa // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560505>.
6. Biomedical titanium alloys with Young's moduli close to that of cortical bone / M. Niinomi [et al.] // *Regen Biomater*. 2016. №3(3). P. 173–185.
7. Huang C. The contribution of metal allergy to the failure of metal alloy implants, with special reference to titanium: Current knowledge and controversies / C. Huang, S.Y.V. Chiang, D.J. Gawkrödger // *Contact Dermatitis*. 2024. №90 (3). P. 201–210. Doi: 10.1111/cod.14481.
8. Van der Merwe J.M. Metal Hypersensitivity in Joint Arthroplasty / J.M. Van der Merwe // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons: Global Research & Reviews*. 2021. №5 (3). P. e20.00200.
9. Richards L.J. Utility of Patch Testing and Lymphocyte Transformation Testing in the Evaluation of Metal Allergy in Patients with Orthopedic Implants / L.J. Richards, A. Streifel, J.M. Rodrigues // *Cureus*. 2019. №11 (9). P. e5761.
10. Poor Correlation Among Metal Hypersensitivity Testing Modalities and Inferior Patient-Reported Outcomes After Primary and Revision Total Knee Arthroplasties / D.N. Bracey [et al.] // *Arthroplast Today*. 2022. №18. P. 138–142.
11. Alontseva D. Biocompatibility and Corrosion of Microplasma-Sprayed Titanium and Tantalum Coatings versus Titanium Alloy / D. Alontseva [et al.] // *Coatings*. 2024. №14 (2). P. 206.
12. Аляхнович Н.С. Валидация опросника по выявлению риска гиперчувствительности к титану и его оксиду / Н.С. Аляхнович, Ихсас А. Мохамед // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2024. №(4). P. 99–105. DOI: 10.18621/iah.2024.4.11. EDN: QLXTNZ.
13. Аляхнович Н.С. Кожное аппликационное тестирование как инструмент диагностики аллергического контактного дерматита на металлы / Н.С. Аляхнович // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2026. №2. P. 15–22.
14. Аллергия к титану – от анамнеза до постановки диагноза / Н.С. Аляхнович [и др.] // *Медицинские новости*. 2026. №1. P. 55–59.
15. Аляхнович Н.С. Клиника и диагностика гиперчувствительности, вызванной титаном и его оксидом / Н.С. Аляхнович // *Рецепт*. 2022. №25 (6). С. 771–780.