

Кожное аппликационное тестирование как инструмент диагностики аллергического контактного дерматита на металлы

Н.С. Аляхнович

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Skin patch testing as a diagnostic tool for allergic contact dermatitis to metals

N.S. Aliakhnovich

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Разработан и апробирован метод постановки кожного аппликационного аллертестирования с соединениями металлов.

Обследовано 38 человек – с установленным диагнозом аллергического контактного дерматита (22) и практически здоровые добровольцы (16).

Пациенты заполняли разработанный опросник по выявлению гиперчувствительности к металлам и проходили аппликационное тестирование с соединениями металлов с вазелином с использованием стандартных разведений: 1% хрома (III) хлорида, 1% кобальта (II) хлорида, 0,5% молибдата (VI) аммония, 10% алюминия (III) гидроксида, 2,5% никеля (II) сульфата, 0,1% титана (IV) оксида. Поставлено 266 аппликационных проб: 228 с соединениями металлов и 38 контрольных. Дополнительно 8 пациентам с высокой вероятностью гиперчувствительности к соединениям титана проведена провокационная проба на слизистой – сублингвально-оральный тест с оксидом титана.

Установлено, что более 2,5 баллов по опроснику с 100% чувствительностью и 93,7% специфичностью позволяет отобрать пациентов для дальнейшего провокационного тестирования с соединениями металлов (ROC-анализ: AUC=0,991, $p<0,001$).

Применение кожного аппликационного тестирования в совокупности с анамнестическими данными для диагностики аллергического контактного дерматита на металлы обеспечивает 84% диагностическую точность (чувствительность 73%, специфичность 100%).

Выявлено, что в большинстве случаев (94%) аллергический контактный дерматит на металлы обусловлен сенсибилизацией к никелю, на втором и третьем месте – к хрому и кобальту – 38 и 25%, далее следует сенсибилизация к титану – 19%, молибдену и алюминию – 13%.

При высокой вероятности гиперчувствительности к титану по данным анамнеза дополнительно к аппликационной пробе с оксидом титана необходимо проведение сублингвально-орального теста с оксидом титана, который имеет более высокую чувствительность для выявления сенсибилизации к соединениям титана.

Summary

A method for conducting skin patch allergy testing with metal compounds was developed and tested.

A total of 38 patients have been examined – 22 with a confirmed diagnosis of allergic contact dermatitis and 16 healthy volunteers.

All patients completed the developed questionnaire for metal hypersensitivity identification and underwent patch testing with metal compounds and petroleum jelly using standard dilutions: 1% chromium (III) chloride, 1% cobalt (II) chloride, 0.5% ammonium molybdate (VI), 10% aluminum (III) hydroxide, 2.5% nickel (II) sulfate, and 0.1% titanium (IV) oxide. 266 applications were conducted: 228 with metal compounds and 38 controls. Additionally, 8 patients with a high probability of hypersensitivity to titanium compounds underwent a provocative mucosal test – a sublingual-oral test with titanium oxide.

A questionnaire score of more than 2.5 points, with 100% sensitivity and 93.7% specificity, was found to enable the selection of patients for further provocative testing with metal compounds (ROC analysis: AUC=0.991, $p<0.001$).

The use of patch testing accompanied by anamnestic data to diagnose allergic contact dermatitis to metals provides a diagnostic accuracy of 84% (sensitivity 73%, specificity 100%). It was found that in the majority of cases (94%), allergic contact dermatitis to metals is caused by sensitization to nickel, followed by chromium and cobalt (38% and 25%), followed by sensitization to titanium (19%), and molybdenum and aluminum (13%).

If there is a high probability of hypersensitivity to titanium based on the anamnesis data, it is necessary to conduct a sublingual-oral test with titanium oxide in addition to the application test with titanium oxide due to its higher sensitivity in titanium compound sensitization detection.

Ключевые слова

Аппликационные пробы, кожное аллерготестирование, металлы, диагностика, оксид титана, гиперчувствительность, аллергия, аллергический контактный дерматит.

Введение

В настоящее время аллергия на металлы встречается у 10-15% общей популяции [1], её распространённость увеличивается до 25% у пациентов с металлическими имплантатами, резко возрастая до 81% у пациентов с повторным протезированием [2].

Наиболее реактогенными металлами традиционно считаются никель и его соединения, составляя до 17% от всех контактных дерматитов [1]. В стоматологии одним из наиболее распространённых аллергенов является никель сульфат (13,2%) с характерными клиническими проявлениями в виде хейлита, периорального дерматита (25,6%), синдрома жжения рта (15,7%), лихеноидной реакции (14%) и орофациального гранулематоза (10,7%) [3].

Достаточно сложной проблемой является дифференциальная диагностика аллергических реакций на металлы с другими видами побочных реакций, возникающих при стоматологическом протезировании, например, с гальванозом, когда при использовании разных металлов, в результате их коррозии и высвобождения ионов, возникает разность потенциалов – электрохимическое явление, сопровождающееся сдвигом рН слюны в кислую сторону, покалыванием, болью и жжением [4].

Относительно новой является проблема аллергии на соединения титана, наиболее инертного из используемых в медицине металлов. Соединения титана широко применяются в эндопротезах тазобедренных суставов, конструкциях для остеосинтеза, стентах, водителях ритма [5]. Сенсибилизация к соединениям титана связана с их широким применением в тату-красках, ювелирных сплавах, в косметике и средствах ухода [6]; в составе продуктов питания и лекарственных средств [7]. Первые аллергические реакции на титановые зубные импланты зарегистрированы в 2008, тогда их встречаемость достигала 0,6% [8], в настоящее время гиперчувствительные воспалительные осложнения в виде периимплантитов достигают 16,9% случаев [9], описаны декератинизированные гиперпластические реакции периимплантных тканей, сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) [10]. Гиперчув-

Keywords

Patch tests, skin allergy testing, metals, diagnostics, titanium oxide, hypersensitivity, allergy, allergic contact dermatitis.

ствительность к титану приводит к проблемам функционирования протезов [11].

Соли алюминия входят в состав вакцин, лекарственных препаратов и косметических средств (дезодорантов-антиперспирантов, декоративную косметику) [12]. Наиболее аллергенной формой является гидроксид алюминия, используемый в качестве адъюванта вакцин. Аллергическая реакция может проявляться в виде длительно существующих зудящих подкожных узелков (гранулём) [13]. Тем не менее реакции на алюминий имеют тенденцию ослабевать и исчезать со временем, сохраняясь в 1-2 % случаев через год после вакцинации [13]. Реакции на алюминий в составе сплавов протезов встречаются намного реже, чем на другие металлы [14].

Кобальт входит в состав ключей, красок, пигментов [15], а также является компонентом цианокобаламина (витамина В12) [16]. В составе зубопротезных материалов хром (16,7%) и кобальт (15,9%) являются распространёнными аллергенами [17]. Сплавы хрома, молибдена и кобальта используются для изготовления ортопедических протезов и стентов [18]. Металлы, входящие в состав протезов, могут вызывать аллергические реакции и являться основной причиной их отторжения [19]. Описано рестенозирование коронарных артерий после стентирования у пациентов с положительными патч-тестами на никель и молибден [19]. Пациентам, сообщаящим о наличии аллергических реакций на металлы, перед установкой металлодержащих имплантов необходимо проводить кожные пробы с соединениями металлов [20].

Аллергия на металлы в большинстве случаев относится к варианту замедленной гиперчувствительности с участием сенсибилизированных Т-лимфоцитов памяти. Клиника замедленной гиперчувствительности проявляется через 72 часа и позже после контакта с кожей или слизистой воспалительной инфильтрацией в виде папул и везикул на гиперемизованном основании [21].

В настоящее время существует ограниченное количество методов диагностики гиперчувствительности на металлы и их соединения. Важное значение имеют анамнестические указания на непереносимость [2], клинические признаки, связанные с протезированием [2], а также резуль-

таты патч-тестов с нанесением солей металлов на неповреждённую кожу на 2 суток с учётом результата через 48-72-96 часов и позже [1,6]. Кожное аппликационное алерготестирование является стандартом диагностики реакций замедленной гиперчувствительности [6,21].

Ограничено используют клеточные тесты диагностики гиперчувствительности к металлам: реакции ингибирования миграции и трансформации лейкоцитов, а также оптимизированный тест стимуляции лимфоцитов памяти. Они имеют вариабельную специфичность (17-79%), дают большое количество ложноположительных реакций, сложны и финансово затратны для рутинной клинической практики [22].

В настоящей статье мы описываем опыт применения кожного аппликационного алерготестирования с соединениями металлов для диагностики аллергического контактного дерматита.

Материал и методы

В исследование включено 38 человек, средний возраст 41,3 [37,3; 45,2] года. Перед исследованием все участники заполняли информированное согласие.

В исследуемую группу вошли пациенты с аллергическим контактным дерматитом на металлы в анамнезе – 22 человека; в группу сравнения – практически здоровые добровольцы – 16 человек.

Средний возраст пациентов двух групп – 40,9 [36,5; 45,2] и 41,9 [34,0; 50,0] года – был сопоставим.

Диагноз «аллергический контактный дерматит» был установлен согласно клиническому протоколу, утверждённому Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 22 июня 2022 г. № 59. Все пациенты исследуемой группы отмечали появление дерматита после контакта кожного покрова с металлической фурнитурой, бижутерией, металлическими пуговицами и металлическими ремешками часов, выполненных из простых металлов. Дерматит появлялся через несколько дней после контакта с металлическими изделиями, характеризовался зудящей сыпью с мелкими пузырьками в местах контакта, сыпь исчезала в течение нескольких дней после устранения контакта с металлическим изделием через образование корочек.

Все испытуемые прошли анкетирование с использованием разработанного и валидизированного нами опросника с балльной градацией вероятности гиперчувствительности к соединениям титана [23]. Опросник усовершенствован для анамнестической диагностики аллергии на различные металлы, наиболее часто входящие в предметы обихода, пищевые продукты, косметические средства, изделия медицинского назначения (рис. 1). Вопрос о реакциях на металлические

1. Лекарственная аллергия в анамнезе: Нет 0 Да 0,5 Если да, то на какие препараты? (название) _____ Чем проявлялась? _____
Отмечали ли реакции на лекарственные препараты в растворах? Да 0 Нет 0; в капсулах, в таблетках? Нет 0 Если да, какого цвета? _____
Множественные аллергические реакции на лекарства в окрашенных таблетках и капсулах (без указания конкретного действующего вещества) * Нет 0 Да 1,5
2. Употребляете ли Вы жевательные резинки? * Нет 0 Да _____ Если да, то как часто: Ежедневно 0,5 Несколько раз в неделю 0 Реже 0
3. Как часто употребляете сладости, леденцы, конфеты, торты? * Ежедневно 0,5 Несколько раз в неделю 0 Реже 0 Не употребляю 0
4. Были ли у вас реакции на окрашенные продукты/напитки: Нет 0 Если да, то на какие? _____ Чем проявлялись? _____
Аллергические реакции на окрашенные продукты, содержащие оксид титана * Нет 0 Да 2
5. Были ли у вас реакции на металлические изделия *: Нет 0 Да 0,5 Если да, то на какие? _____ укажите, на какой металл _____
1,5 Чем проявлялись?
6. Используете ли Вы солнцезащитные крема *: Нет 0 Да _____ Если да, то как часто: 3-4 раза в неделю (летом) 0,5 Реже 0 Случались ли реакции при их применении? Нет 0 Да 1,5
7. Случались ли у Вас аллергические реакции на косметику и/или гигиенические средства (дезодоранты, зубные пасты) *: Нет 0 Да 0,5 Если да, то на что именно? _____ Чем проявлялись? _____ Наличие оксида титана в составе: Нет 0 Да 1,5
8. Один положительный ответ и более на вопросы об аллергических реакциях на окрашенные продукты, лекарства, косметику или металлы: Нет 0 Да 1
9. Есть ли у вас зубные протезы/протезы суставов/кардиостимулятор/стенты/другое? Нет 0 Да 0,5 Что именно? * _____
Если да, были ли на них патологические реакции? Нет 0 Если да, то, какие? _____
Аллергические реакции на титаносодержащих импланты/протезы в анамнезе: Нет 0 Да 2
10. Другие подтвержденные аллергические заболевания: Нет 0 Да 1 Если да, то какие? _____
11. Другие жалобы на аллергические реакции (неподтвержденные медицинскими исследованиями): Нет 0 Да 0,5 Если да, то какие? _____

Рис. 1. Опросник по выявлению гиперчувствительности на металлы и их соединения

Примечание: * – содержание соединений металлов в предметах обихода, пищевых продуктах, косметических средствах, изделиях медицинского назначения

изделия, содержащие в составе соединения титана, расширен до открытого уточняющего вопроса: «на какое металлическое изделие отмечали реакции ранее, какой металл был в составе». Для уточнения содержания вида металла в составе металлических изделий мы ориентировались на данные литературы (табл. 1).

Всем обследованным до и после аппликационных проб проведён общеврачебный осмотр.

Накожное провокационное тестирование проведено с водными растворами 1% хрома (III) хлорида, 1% кобальта (II) хлорида, 0,5% молибдата (VI) аммония, 2,5% никеля (II) сульфата, водными суспензиями 10% алюминия (III) гидроксида, 0,1% титана (IV) оксида на вазелине.

Методика постановки и учёта результатов, а также концентрации соединений металлов выбраны в соответствии с общепринятыми рекомендациями международных исследовательских групп в области контактных дерматитов [1].

Аппликации с тестируемыми соединениями металлов фиксировали пластырем-повязкой. Аппликации оставались на коже в течение 48 часов.

Оценка результатов проводилась после снятия аппликации, а также через 72 и 96 часов от начала тестирования.

Тест считался отрицательным при отсутствии изменений кожи.

Тест считался положительным при наличии эритемы с отёком и инфильтрации в месте аппликации (табл. 2) и отсутствии реакции на тест контрольную аппликацию (инструкция по применению, утверждённая Министерством здравоохранения №081-1225).

Пациентам с высокой вероятностью гиперчувствительности к соединениям титана (8 человек) дополнительно к кожному аппликационному тестированию была проведена сублингвально-оральная проба с оксидом титана (инструкция

по применению, утверждённая Министерством здравоохранения №112-1124) [24].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Excel, Statistica 8,0, MedCalc. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, обрабатывались с применением T-test Стьюдента, не подчиняющиеся - теста Манна-Уитни (M-U). Для оценки корреляции применялась Spearman Correlation с указанием величины корреляции (r).

Результаты

Проанкетировано 38 человек, данные анамнеза, полученные при анализе опросников, представлены в таблице 3.

Пациенты обеих групп одинаково часто имели зубные импланты, однако лишь в исследуемой группе отмечались побочные реакции на них. Пациенты исследуемой группы отмечали повторяющиеся аллергические реакции в виде ринита, конъюнктивита, крапивницы на пыль/пыльцу/шерсть животных/лекарства/пищевые продукты (отягощённый алергоанамнез) и кожные реакции в виде сыпи при использовании дезодорантов и других косметических средств. Несколько пациентов группы сравнения отмечали однократные реакции раздражения при использовании кислотсодержащих кремов и туши для глаз. Почти все пациенты группы сравнения набрали менее 3 баллов по опроснику, лишь 1 – набрал 3,5 балла (табл. 3), но отрицал реакции на металлы в анамнезе.

Количество баллов по опроснику, в среднем набранных пациентами исследуемой группы – 5,0 (4,0; 6,0), значительно превышало количество баллов группы сравнения – 0,75 (0,5; 1,0) (M-U: $p=0,000$).

Количество баллов, набранных респондентами, коррелировало с положительным резуль-

Таблица 1. Содержание соединений металлов в предметах обихода, пищевых продуктах, косметических средствах, изделиях медицинского назначения

Контактный агент	Вероятный металл
Бижутерия, металлические пряжки ремня, ремешки часов, пуговицы и фурнитура, компоненты стоматологических материалов	Никель, хром, молибден, кобальт
Дезодоранты-антиперспиранты, декоративная косметика	Алюминий
Зубная паста, солнцезащитные косметические средства, декоративная косметика, оболочки жевательных резинок, продукты с пищевыми красителями, оболочки лекарственных препаратов	Титан
Зубные импланты, стенты, кардиостимуляторы, протезы тазобедренного сустава	Титан
Протезы коленного сустава	Кобальт, молибден, хром

Таблица 2. Оценка кожного аппликационного тестирования

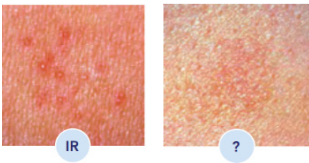
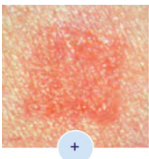
Обозначение реакции	Условные обозначения	Фото реакции	Описание реакции
Отрицательная	«-»		Изменение кожи отсутствует
Реакция раздражения (IR) или сомнительная	«±»		Точечная или однородная неяркая эритема без отека, без инфильтрации
Слабоположительная	«+»		Эритема и отек в месте аппликации, папулы
Положительная	«++»		Эритема, инфильтрация, папулы, точечные везикулы
Резко положительная	«+++»		Эритема, отек, папулы, сливающиеся везикулы, буллезная или язвенная реакция

Таблица 3. Анамнестическая характеристика обследованных лиц

Анамнестические сведения	Группа обследованных пациентов			
	исследуемая (n=22)		сравнения (n=16)	
	n	%	n	%
Наличие зубных имплантов	7	31,8	6	37,5
Периимплантиты и другие симптомы непереносимости зубных имплантов	3	13,6	0	0
Сыпь, покраснение кожи при использовании косметических средств	11	50,0	3	18,8
Сыпь, покраснение кожи при использовании дезодорантов	3	13,6	0	0
Отягощённый аллергоанамнез	10	45,6	0	0
Подозрение на гиперчувствительность к соединениям титана	8	36,4	0	0
Количество баллов по опроснику	<3 – 0	0	0–3	18,8
	3–5 – 13	59,1	0,5–5	31,3
	>5 – 9	40,9	1–5	31,3
			1,5–1	6,3
			2,5–1	6,3
			3,5–1	6,3

татом аппликационных проб с соединениями металлов ($r=0,6$), в частности с положительной аппликацией на никель ($r=0,5$).

Более 2,5 баллов по опроснику позволяло отобрать пациентов для дальнейшего провокационного тестирования (ROC-анализ: AUC=0,991, $p<0,001$, чувствительность 100%, специфичность 93,7%).

Поставлено 266 аппликационных проб: 228 с соединениями металлов и 38 контрольных.

Зарегистрирована 1 (2,6%) системная аллергическая реакция через 24 часа после постановки кожных проб с соединениями металлов – ангиоотек нижней губы, сильный зуд в области аппликации с никелем. При появлении жалоб пациентка осмотрена лечащим врачом, аппликации немедленно удалены с кожи, реакция купирована.

У 1 пациента (2,6%) отмечен зуд и жжение через 24 часа после постановки кожных проб с соединениями металлов, аппликации немедленно удалены с кожи. У 1 пациента (2,6%) отмечалась сомнительная реакция на контрольную пробу с вазелином через 48 часов после постановки кожных проб.

У 16 пациентов (72,7% от пациентов исследуемой группы, 42,0% от всех обследованных) зарегистрирована по крайней мере 1 положительная реакция на один из протестированных металлов. У 6 из 22 пациентов исследуемой группы (27,3%) аппликационное тестирование не выявило реакцию ни на один применявшийся металл. Ни у одного пациента из группы сравнения не обнаружены положительные реакции на металлы.

В таблице 4 приведены результаты кожного аппликационного тестирования у пациентов исследуемой группы.

Из 16 пациентов с положительными пробами на соединения металлов чаще всего выявлялись реакции на никель – у 15 человек (93,8%), на втором и третьем месте – хром и кобальт – у 6 (37,5%) и 4 (25,0%) человек. Положительная аппликационная проба с оксидом титана обнаружена у 3 пациентов (18,8%). Последнее место по частоте встречаемости заняли молибден и алюминий – у 2 человек (12,5%) из 16 пациентов с положительными пробами.

У 9 обследованных (56,3% из положительных) выявлена сенсibilизация более чем к одному исследованному металлу. Положительный результат аппликационной пробы с никелем коррелировал с положительным результатом аппликации с хромом ($r=0,6$), алюминием ($r=0,4$) и титаном ($r=0,3$).

Подозрение на непереносимость металлоконструкций в организме коррелировало с положительным аппликационным тестом на никель ($r=0,4$) и на хром ($r=0,4$).

Подозрение на гиперчувствительность к соединениям титана коррелировало с положительным результатом аппликации с оксидом титана ($r=0,4$).

Из 8 пациентов, дополнительно обследованных с помощью сублингвально-оральной пробы с оксидом титана, у 6 (75%) она оказалась положительной, что в 3 случаях согласовывалось с результатом аппликационного тестирования (1 положительная, 2 сомнительных кожных реакций на оксид титана).

В 2 других случаях положительных аппликаций с оксидом титана сублингвально-оральная проба не выполнялась.

Расчёт чувствительности и специфичности аппликационного тестирования с соединениями металлов представлен в таблице 5.

Таблица 4. Результаты кожного аппликационного тестирования на соединения металлов у пациентов исследуемой группы

Соединения металлов	Результаты аппликаций, количество проб (% от выполненных с соединением металла, n=22)					
	Положительные				Сомнительные/ отрицательные	
	+++	++	+	Всего	+ - / -	Всего
Никель (II) сульфат	2	6	7	15 (68,2)	0/7	7 (31,8)
Хром (III) хлорид	0	0	6	6 (27,3)	1/15	16 (72,7)
Кобальт (II) хлорид	1	0	3	4 (18,2)	0/18	18 (81,8)
Молибдат (VI) аммония	0	1	1	2 (9,1)	0/20	20 (90,9)
Титан (IV) оксид	0	0	3	3 (13,6)	2/17	19 (86,4)
Алюминий (III) гидроксид	0	0	2	2 (9,1)	3/17	20 (90,9)
Контроль	0	0	0	0 (0)	1/21	22 (100,0)
Итого (% от выполненных проб, n=154)	3	7	22	32 (20,8)	7/115	122 (79,2)

Таблица 5. Расчёт чувствительности и специфичности аппликационного тестирования с металлами

Обследованные пациенты		Клинические данные об аллергическом контактном дерматите на металлы		
		Пол (+)	Отр (-)	Всего
Аппликационное тестирование с металлами	Пол (+)*	16	0	16
	Отр (-)	6	16	22
	Всего	22	16	38
Чувствительность (%)	$16/(16+6)=72,7$			
Специфичность (%)	$16/(16+0)=100,0$			
Диагностическая точность (%)	$(16+16)/(16+0+16+6)=84,2$			

Примечание: * – минимум 1 положительный результат на аппликационное тестирование с соединениями металлов

Выводы и обсуждение

Разработан и апробирован метод постановки кожного аппликационного алерготестирования с соединениями металлов.

Установлено, что применение кожного аппликационного тестирования в совокупности с анамнестическими данными для диагностики аллергического контактного дерматита обеспечивает 84% диагностическую точность (чувствительность 73%, специфичность 100%).

Выявлено, что в большинстве случаев (94%) аллергические реакции на металлы обусловлены сенсibilизацией к никелю, на втором и третьем месте – к хрому и кобальту – 38 и 25%, далее следует сенсibilизация к титану – 19%, молибдену и алюминию – 13%.

Предлагаемый метод аппликационного тестирования служит инструментом специфической алергодиагностики контактного дерматита на соединения металлов.

Разработанный метод кожного аппликационного тестирования имеет высокую практическую значимость для принятия решений по диагностике, первичной и вторичной медицинской профилактике аллергических реакций на соединения металлов.

Анамнестические данные имеют важную роль в диагностике аллергического контактного дерматита на металлы. Разработанный опросник объективизирует жалобы пациента и упрощает работу врача-специалиста. Более 2,5 баллов по опроснику указывают на необходимость дальнейшего провокационного тестирования.

При высокой вероятности гиперчувствительности к титану и отрицательной аппликационной пробе с оксидом титана необходимо дополнительно проводить провокационный сублингвально-оральный тест с оксидом титана, который имеет более высокую чувствительность для выявления сенсibilизации к соединениям титана.

Литература

1. Uter W, Werfel T, White IR, et al. Contact Allergy: A Review of Current Problems from a Clinical Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1108. doi:10.3390/ijerph15061108.
2. Brun E, Barreau F, Veronesi, G et al. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia. *J Part Fibre Toxicol*. 2014;11:13–29. doi:10.1186/1743-8977-11-13.
3. Чурюкина ЭВ, Алексеенко СН, Пузикова ОЗ, и др. Лекарственная гиперчувствительность на стоматологические материалы (обзор). *Аллергология и Иммунология в Педиатрии*. 2025;3:29–43. doi:10.53529/2500-1175-2025-3-29-43.
4. Гречишников НС. Методы диагностики гальваноза. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017;4:7–11. EDN: ZREJFF.
5. Manousek J, Andrsova I, Stejskal V, et al. Hypersensitivity to material and environmental burden as a possible cause of late complications of cardiac implantable electronic devices. *Europace*. 2018;20(9):140–147. doi:10.1093/europace/eux227.
6. Fage SW, Muris J, Jakobsen SS, et al. Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. *Contact Dermatitis*. 2016;74(6):323–345. doi:10.1111/cod.12565.
7. Baranowska-Wojcik E, Szwajgier D, Oleszczuk P, et al. Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health—a Review. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(1):118–129. doi:10.1007/s12011-019-01706-6.
8. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, et al. Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(8):823–835. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01544.x.
9. Nawaz F, Wall BM. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: suspected association with titanium bioprosthesis. *Am J Med Sci*. 2007;334(3):215–218. doi:10.1097/MAJ.0b013e318141f723.
10. Siddiqi A, Payne AG, De Silva RK, et al. Titanium allergy: could it affect dental implant integration? *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(7):673–680. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02081.x.

11. Beene KM, Bennett DD, Reeder MJ. Persistent pruritic subcutaneous nodules and hypopigmentation in a young boy. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(6):708–710. doi:10.1111/pde.13251.
12. Bergfors E, Inerot A, Falk L, et al. Patch testing children with aluminium chloride hexahydrate in petrolatum: A review and a recommendation. *Contact Dermatitis.* 2019;81(2):81–88. doi:10.1111/cod.13303.
13. Siemund I, Zimerson E, Hindsen M, et al. Establishing aluminium contact allergy. *Contact Dermatitis.* 2012;67(3):158–164. doi:10.1111/j.1600-0536.2012.02084.x.
14. Aristizabal-Torres MA, Bruce CJ, Caruso MA, et al. Allergic contact dermatitis revisited: A comprehensive review. *JAAD Int.* 2025;4:92–103. doi:10.1016/j.jdrv.2025.03.011.
15. Fowler JF Jr. Allergic contact dermatitis. *Dermatitis.* 2016;27(1):1–2. doi:10.1097/DER.0000000000000154.
16. Hosoki M, Bando E, Asaoka K, et al. Assessment of allergic hypersensitivity to dental materials. *Biomed Mater Eng.* 2009;19(1):53–61. doi:10.3233/BME-2009-0563.
17. Teo ZWW, Schalock PC. Hypersensitivity Reactions to Implanted Metal Devices: Facts and Fictions. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2016;26(5):279–294. doi:10.18176/jiaci.0095.
18. Krecisz B, Kiec-Swierczynska M, Chomiczewska-Skora D. Allergens present in orthopedic implants as a cause of contact allergy. *Med Pr.* 2012;63(4):483–489.
19. Koster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet.* 2000;356(9245):1895–1897. doi:10.1016/S0140-6736(00)03262-1.
20. Badell JS, Cottom JM. Metal allergy and the use of custom implants in primary total ankle replacement. *Foot Ankle Surg Tech Rep.* 2023;2(2):100285. doi:10.1016/j.fastrc.2023.100285.
21. Wood MM, Warshaw EM. Hypersensitivity reactions to titanium: diagnosis and management. *Dermatitis.* 2015;26(1):7–25. doi:10.1097/DER.0000000000000091.
22. Muller-Heupt LK, Schiegnitz E, Kaya S, et al. Diagnostic tests for titanium hypersensitivity in implant dentistry: a systematic review of the literature. *Int J Implant Dent.* 2022;8(1):29–40. doi:10.1186/s40729-022-00428-0.
23. Аляхнович НС, Мохамед Ихсас А. Валидация опросника по выявлению риска гиперчувствительности к титану и его оксиду. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2024;4:99–105. doi:10.18621/iah.2024.4.11. EDN: QLXTNZ.
24. Аляхнович НС, Ищенко ОВ, Скоробогатова АС, и др. Аллергия к титану – от анамнеза до постановки диагноза. *Медицинские новости.* 2026;1:55–59.

Сведения об авторе

Аляхнович Наталья Сергеевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. E-mail: alyahnovich@bk.ru.

Поступила 30.03.2026.