

Валидация опросника по выявлению риска гиперчувствительности к титану и его оксиду

Н.С. Аляхнович, А. Мохамед Ихсас

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Validation of a questionnaire evaluating risk of hypersensitivity towards titanium and its oxide

N.S. Aliakhnovich, A. Mohamed Ihsas

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Разработан опросник для выявления пациентов с подозрением на гиперчувствительность к титану и его оксиду. Валидация опросника проведена с использованием корреляции Спирмена и коэффициента альфа Кронбаха. В качестве объективного показателя наличия аллергии на титан и его оксид применена сублингвальная проба (СП) с оксидом титана (122 человека).

Выделены большие и малые критерии, а также факторы риска наличия гиперчувствительности к титану и его оксиду с присвоением баллов каждому вопросу. Надёжность и внутренняя согласованность опросника составила 0,83.

Определены риски аллергии на титан и его оксид и необходимость последующего объективного тестирования по набранной сумме баллов: меньше 3 – низкий риск, дальнейшее тестирование по желанию пациента; 3–5 – умеренный риск, тестирование желательно; 3 и больше, при наличии больших критериев или больше 5 без больших критериев – высокий риск – необходимо тестирование пациента.

Общая сумма баллов у пациентов с наличием клинического подозрения на гиперчувствительность к титану и его оксиду, выставленного врачом, а также с положительным результатом СП была достоверно выше, чем у пациентов без подозрения на гиперчувствительность ($p < 0,0001$) и с отрицательным результатом СП ($p = 0,00005$). С учётом набранных баллов чувствительность разработанного опросника составила 62%, специфичность – 82%.

Разработанный опросник является надёжным инструментом анамнестического обследования и может применяться врачами различных специальностей для выделения лиц группы риска с необходимостью дальнейшей объективной диагностики аллергии на титан и его оксид.

Ключевые слова

Титан, оксид титана, гиперчувствительность, аллергия, анамнестическая диагностика, опросник.

Введение

Титан, его сплавы и оксид титана широко используются в различных областях, таких как

Summary

A questionnaire to identify patients with suspected hypersensitivity to titanium and titanium oxide has been developed. The questionnaire was validated using Spearman's correlation and Cronbach's alpha coefficient. A sublingual test (ST) with titanium oxide was used (122 people) as an objective indicator of the titanium and titanium oxide allergy presence. Major and minor criteria were identified, as well as risk factors for the presence of hypersensitivity to titanium and titanium oxide, with point scores assigned to each question. The reliability and internal consistency of the questionnaire was 0.83. The risks of allergy to titanium and titanium oxide and the need for subsequent objective testing based on the accumulated points were determined: less than 3 – low risk, further testing at the request of the patient; 3–5 – moderate risk, testing is recommended; 3 or more, with major criteria present, or more than 5 without major criteria – high risk – patient testing is necessary.

The total score in patients with clinical suspicion to titanium and titanium oxide hypersensitivity determined by a doctor, as well as with a positive ST result, was significantly higher than in patients without suspicion of hypersensitivity ($p < 0.0001$) and with a negative ST result ($p = 0.00005$). Taking the scored points into account, the sensitivity of the developed questionnaire was 62%, specificity – 82%.

The developed questionnaire is a reliable tool for anamnestic examination and can be used by doctors of various specialties to identify individuals with risk and need for further objective diagnosis of titanium and titanium oxide allergy.

Keywords

Titanium, titanium oxide, hypersensitivity, allergy, anamnestic diagnosis, questionnaire.

медицина, фармацевтика, пищевая и косметическая отрасль. Оксид титана используется в качестве белого пищевого красителя (E171) [1],

а также в составе оболочек таблеток и капсул различных цветов. В изделиях медицинского назначения, например, зубных имплантатах, кардиостимуляторах, протезах тазобедренных суставов титан используется в чистом виде или в сплавах с другими металлами [2]. Считалось, что титан обладает более высокой устойчивостью к коррозионным реакциям, благодаря оксидной плёнке на его поверхности, поэтому титановые изделия медицинского назначения являются универсально биосовместимыми.

До сих пор остаются открытыми вопросы аллергенности различных металлов, влияния внешних условий на этот процесс, перекрёстная реактивность металлов в составе сплавов [3]. Недавние исследования показывают, что под влиянием биологических сред организма [3–5] и в связи с сильной аффинностью к белкам [3,6] титан становится новым аллергеном и вызывает различные реакции гиперчувствительности. Показана способность титана и его оксида активировать нейтрофилы и макрофаги [3,7], что способствует запуску провоспалительного каскада, а также может привести к несостоятельности протеза [8]. Механизм гиперчувствительности к титану ещё полностью не изучен [3]. В нескольких исследованиях отмечено, что люди с отягощённым аллергическим анамнезом и реакциями на металлы имеют повышенный риск реакций гиперчувствительности на титаносодержащие импланты [9], хотя перекрёстная реактивность между различными металлами не была чётко показана [3,10,11].

На наш взгляд, ещё одним фактором приобретения повышенной чувствительности к титану и его оксиду является его повсеместное применение и поступление в организм человека различными путями с накоплением во внутренних средах, например, в эритроцитах и плазме [12,13].

С 2021 года Европейское агентство по безопасности продуктов питания признало, что оксид титана в качестве пищевой добавки не может считаться полностью безопасным, в связи с тем, что вызывает генотоксичность и является канцерогеном при использовании в высоких дозах [14]. После этого, в 2022 году пищевая добавка E171 была запрещена к применению в продукции, выпускаемой в странах Евросоюза [15], однако несмотря на это, титан и его оксид по-прежнему используются во всём мире, и мы не можем исключить их потенциальную иммуногенность.

Учитывая широкое применение продуктов, имеющих титан и его оксид в составе, а также титаносодержащих изделий медицинского назначения риск развития аллергических реакций

также растёт [10,11], что обуславливает необходимость разработки информативных методов диагностики гиперчувствительности к титану и его оксиду. Стандарт диагностики аллергии к металлам – патч-тест показал свою низкую чувствительность с оксидом титана (в разных исследованиях около 1% у пациентов с клиническими реакциями на титаносодержащие импланты и улучшением после их удаления) [16]. Тест иммуностимуляции лимфоцитов памяти (MELISA) – это дорогостоящий метод *in vitro*, разработанный для проверки гиперчувствительности к металлам [17,18]. Воспроизводимый и чувствительный для определения сенсбилизации лимфоцитов крови к металлам, он показал свою переменную специфичность по отношению к титану (17-79%) [19].

На сегодняшний день не существует золотых стандартов для диагностики аллергии к титану. Наиболее надёжным методом в настоящий момент остаётся сбор анамнеза заболевания и связь клинических признаков с титаносодержащими изделиями медицинского назначения: дебют дерматита после имплантации, развившийся через несколько недель или месяцев, локализация дерматита вокруг импланта, характерные для замедленной чувствительности проявления сыпи – эритема, индурация тканей, папулы и везикулы, гистологические признаки аллергического контактного дерматита при выполнении биопсии поражённых тканей, резистентность к терапии и выздоровление после удаления имплантов [2]. Тем не менее, методов, обеспечивающих первичную профилактику аллергии к титану, не существует, в то время как в медицине происходит активное развитие высокотехнологичной отрасли протезирования и имплантации.

Нами разработан метод диагностики аллергии к титану и его оксиду при помощи сублингвальной пробы с оксидом титана, которая оценивается по изменению пероксидазной активности ротовой жидкости в образцах, взятых после пробы, по сравнению с исходными. Увеличение пероксидазной активности ротовой жидкости на 15% и более свидетельствует о положительном результате сублингвальной пробы с оксидом титана (чувствительность 70%, специфичность 86%). Диагностическая значимость теста составляет 77% [20].

Целью настоящего исследования стала разработка и валидация опросника для выявления людей, находящихся в группе риска гиперчувствительности к титану и его оксиду, на основе их аллергоанамнеза и образа жизни, необходимого для последующей объективной диагностики аллергии к титану и его оксиду.

Материалы и методы

В исследование включено 122 человека, медиана возраста составила 34,5 (24,0; 51,0) лет. Все испытуемые прошли анкетирование с использованием разработанного опросника (рис. 1). Всем проанкетированным пациентам после заполнения информированного согласия проведена сублингвальная проба (СП) с оксидом титана [20], которая рассматривалась в качестве объективного показателя наличия аллергии на титан и его оксид. По результатам СП все пациенты разделены на группу с положительным – 45 человек (медиана возраста 33,0 (23,0; 51,0) года) и отрицательным результатом – 77 человек (медиана возраста 37,0 (28,0; 51,0) лет).

С целью валидации разработанного опросника (рис. 1) использовался критерий Спирмена для установления корреляции ответов на вопросы и результатом СП с оксидом титана в общей выборке. Представлены только достоверные значения корреляции (R). Кроме того, мы использовали коэффициент альфа Кронбаха, позволяющий определить внутреннюю согласованность вопросов и проверить их надёжность в группе пациентов с положительным результатом СП.

База данных создана с использованием таблиц MS Excel и Statistica 8.0. Для сравнения общей суммы баллов, полученной при ответах на вопросы в разных группах, применялся непараметрический тест Манна-Уитни.

Результаты

Характеристика пациентов в общей выборке, а также по группам представлена в таблице 1.

Группа пациентов с положительным результатом СП не отличалась от общей выборки (таблица 1), однако в этой группе чаще встречались лица, ответившие положительно хотя бы на один из четырёх вопросов об аллергических реакциях на окрашенные продукты, лекарства, косметику или металлы ($p=0,01$). Кроме того, в группе пациентов с положительным результатом СП достоверно чаще встречались лица с подозрением на гиперчувствительность к титану и его оксиду по совокупности данных анамнеза заболевания и клинической картины по сравнению в общей выборкой ($p<0,0001$).

При сравнении пациентов из групп с положительным и отрицательным результатом СП, оказалось, что пациенты с положительным результатом СП чаще курили ($p=0,01$), чаще имели вторую A(II) группу крови ($p=0,02$) и реже имели первую группу крови O(I) ($p=0,01$), по сравнению с группой с отрицательным результатом СП.

Среди пациентов с положительным результатом СП было больше пациентов, указавших на непереносимость пищевых красителей ($p=0,02$), отметивших реакции на косметические средства и средства гигиены, ухода ($p=0,02$), выбравших хотя бы один положительный ответ на один из четырёх вопросов об аллергических реакциях на

Анкета	
ФИО (полностью) _____	
Возраст _____	Адрес проживания, контактный телефон _____
Курение Нет 0 Да 0,5	Количество сигарет в день _____
Принимаете ли в настоящее время БАД, витамины Нет ____ Да ____	Какие? _____
Группа крови/резус фактор _____	
1. Лекарственная аллергия в анамнезе: Нет 0 Да 0,5 Если да, то на какие препараты? (название) _____	
Чем проявлялась? _____	
Отмечали ли множественные реакции на лекарственные препараты в окрашенных таблетках и капсулах? Нет 0 Да 1,5	
Какого цвета? _____	
Отмечали ли реакции на лекарственные препараты в растворах? Нет 0 Да 0	
2. Употребляете ли Вы жевательные резинки? Нет 0 Если да, то как часто? Ежедневно 0,5 Несколько раз в неделю и реже 0	
3. Как часто употребляете сладости, леденцы, конфеты, торты? Ежедневно 0,5 Несколько раз в неделю и реже 0	
Были ли у вас реакции на окрашенные продукты? Нет 0 Да 1 Если да, то на какие? _____	
Содержали ли они оксид титана - краситель белого цвета? Нет 0 Да 2 Чем проявлялась? _____	
4. Были ли у вас реакции на металлические изделия: Нет 0 Да 0,5 Если да, то на какие? _____	
в случае указания титана и его сплавов 0,5 Чем проявлялась? _____	
5. Используете ли Вы солнцезащитные крема? 3-4 раза в неделю (ежедневно летом) 0,5 Реже 0	
Случались ли у Вас аллергические реакции на косметику и/или гигиенические средства? Нет 0 Да 0,5 Если да, то на что именно? _____	
Входил ли оксид титана или физический солнцезащитный компонент в их состав? Да 1,5 Чем проявлялись? _____	
6. Есть ли у вас зубные протезы/протезы суставов/кардиостимулятор/стенты/другое? Нет 0 Да 0,5 Что именно? _____	
Входит ли титан или его сплавы в их состав? Нет ____ Да ____ Не знаю ____	
Были ли на них патологические реакции? Нет 0 Да 2 (в случае наличия титана или его сплавов в составе) Чем проявлялись? _____	
7. Другие подтверждённые аллергические заболевания: Нет 0 Да 1 Если да, то какие? _____	
8. Другие аллергические симптомы (неподтверждённые врачом): Нет 0 Да 0,5 Если да, то какие? _____	
9. Я проинформирован о целях исследования влияния титана на мой организм.	
Подпись _____	Число _____

Рис. 1. Опросник по выявлению риска гиперчувствительности к титану и его оксиду

окрашенные продукты, лекарства, косметику или металлы ($p=0,0005$), имевших верифицированное врачом аллергическое заболевание ($p=0,02$).

Группы пациентов с положительным и отрицательным результатами СП отличалась по совокупности клинических и данных анамнеза, указывавших на гиперчувствительность к титану и его оксиду, последние были достоверно выше в группе с положительным результатом СП ($p<0,0001$).

С использованием корреляции Спирмена в общей выборке обнаружены следующие зависимости: жевательные резинки чаще употребляли более молодые опрошенные ($R=0,32$), импланты и протезы чаще встречались у людей более старшего возраста ($R=0,58$). Женщины чаще указы-

вали на употребление сладостей ежедневно, чем мужчины ($R=0,33$).

Опрошенные, принимавшие биологические активные добавки и/или витамины чаще употребляли сладости ($R=0,31$) и чаще отмечали реакции на металлы в анамнезе ($R=0,34$).

Пациенты с лекарственной гиперчувствительностью чаще отмечали реакции на окрашенные продукты/напитки ($R=0,35$) и чаще имели другие аллергические жалобы ($R=0,3$), в том числе, подтвержденные врачом ($R=0,41$).

Пациенты, которые отмечали реакции на окрашенные продукты/напитки чаще реагировали на косметику и уходовые продукты ($R=0,26$), чаще отмечали наличие других аллергических

Таблица 1. Характеристика опрошенных

Критерий	Все опрошенные (n=122) количество человек (%)	Результат сублингвальной пробы с оксидом титана	
		положительный (n=45) количество человек (%)	отрицательный (n=77) количество человек (%)
Пол (женщины/мужчины)	88 (72) / 34 (28)	29 (64) / 16 (36)	59 (77) / 18 (23)
Группа крови (I(0)/II (A)/III (B)/IV(AB))	94 (31/42/21/6)	45 (13/58/19/10)**	63 (40/33/22/5)
Резус Фактор (положительный/отрицательный)	92 (77/23)	30 (77/23)	48 (77/23)
Курение	19 (16)	12 (27)**	7 (9)
Приём БАД, витаминов	34 (29)	10 (22)	24 (32)
Аллергические реакции на лекарства - в таблетках и капсулах/растворах/во всех формах	33 (27) – (21/4/3)	16 (36) – (29/2/4)	17 (22) – (16/5/1)
Употребление жевательных резинок (реже 1 раза в неделю/несколько раз в неделю/ежедневно)	61(50)/13(11)/ 3(3)	23(51)/5(11)/1(2)	38(49)/8(10)/2(3)
Употребление сладостей (реже 1 раза в неделю/несколько раз в неделю/ежедневно)	36(30)/ 54(44)/31(25)	15(33)/ 24(53)/6(13)	21(27)/ 30(39)/25(33)
Аллергические реакции на окрашенные продукты и напитки	20 (17)	12 (27)**	8 (10)
Реакции на металлические изделия	27 (22)	13 (29)	14 (18)
Использование солнцезащитных кремов	58 (48)	16 (36)	41 (53)
Реакции на косметику и средства ухода	41 (34)	21 (47)**	20 (26)
Наличие титаносодержащих имплантов (протезов) зубные импланты/другое/оба вида	49 (40) – (71/23/6)	19 (42) – (79/21/0)	30 (39) – (67/23/10)
Верифицированное врачом аллергическое заболевание	45 (37)	23 (51)**	22 (29)
Другие аллергические жалобы - респираторные /кожные/на пищу/несколько видов	67(55) – (24/43/3/30)	30 (67) – (23/43/7/27)	37 (49) – (24/43/0/32)
Один положительный ответ и более на вопросы об аллергических реакциях на окрашенные продукты, лекарства, косметику или металлы	72 (59)	36 (80)**	36 (47)
Подозрение на гиперчувствительность к титану и его оксиду по совокупности данных анамнеза и клинических признаков	52 (43)	36 (80)**	16 (21)

Примечания: * – достоверное отличие пациентов с положительным результатом сублингвальной пробы от общей выборки, ** – достоверное отличие пациентов с положительным и отрицательным результатом сублингвальной пробы.

жалоб ($R=0,32$) и чаще имели верифицированное аллергическое заболевание ($R=0,46$).

Пациенты, отметившие реакции на металлы в анамнезе, чаще отмечали реакции на косметику ($R=0,29$).

Пациенты, имевшие верифицированное аллергическое заболевание, чаще отмечали наличие других аллергических жалоб ($R=0,48$).

Подозрение на гиперчувствительность к титану и его оксиду коррелировало с наличием лекарственной аллергии в анамнезе ($R=0,33$), с реакциями на окрашенные продукты ($R=0,48$), с реакциями на металлы в анамнезе ($R=0,50$), с реакциями на косметику ($R=0,44$), с отягощённым аллергоанамнезом ($R=0,58$), с наличием других аллергических жалоб ($R=0,35$) и наличием верифицированного аллергического заболевания ($R=0,44$).

Подозрение на гиперчувствительность к титану и его оксиду коррелировало с хотя бы одним положительным ответом на вопрос о лекарственной аллергии в анамнезе, с реакциями на окрашенные продукты, с реакциями на металлы в анамнезе, с реакциями на косметику и уходовые средства ($R=0,72$).

Положительный результат СП с оксидом титана коррелировал с подозрением на гиперчувствительность к титану и его оксиду ($R=0,58$) и отягощённым аллергоанамнезом ($R=0,39$).

С целью валидации разработанного опросника (рис. 1) мы использовали коэффициент альфа Кронбаха, который для выбранных вопросов в группе пациентов с положительной СП составил 0,81 (Стандартизованное альфа: 0,83), что соответствует хорошему уровню надёжности. В таблице 2 показаны уровни внутренней согласованности вопросов разработанного опросника.

На основании вычисленных показателей корреляции Спирмена и Кронбаха мы выделили наиболее значимые вопросы (большие критерии), вспомогательные вопросы (малые критерии), факторы риска сенсibilизации к титану и его оксиду, а также присвоили им соответствующее количество баллов при ответе «положительно» (таблица 3).

Общая сумма баллов у пациентов с наличием клинического подозрения на гиперчувствительность к титану и его оксиду, выставленного врачом, составила 6,0 (4,5; 7,0), с положительным результатом СП - 5,0 (3,5; 6,5), что было достоверно выше, чем у пациентов без подозрения на гиперчувствительность - 1,0 (0,5; 2,0) ($p<0,0001$) и с отрицательным результатом СП - 1,5 (1,0; 4,0) ($p=0,00005$) (рис. 2).

Мы предлагаем следующую градацию набранных баллов:

- сумма баллов меньше 3 – низкий риск, дальнейшее тестирование по желанию пациента;
- сумма баллов 3–5 – умеренный риск, тестирование желательно;
- сумма баллов 3 и больше, при наличии больших критериев или больше 5 без больших критериев – высокий риск – необходимо тестирование пациента.

Наличие у пациента хотя бы одного из больших критериев указывает на необходимость проведения дальнейшей объективной диагностики аллергии к титану и его оксиду титана.

Корреляция между высоким риском по баллам опросника (сумма баллов 3 и больше при наличии больших критериев) и наличием клинического подозрения на гиперчувствительность к титану и его оксиду, выставленного врачом, составила $R=0,84$. Обнаружена высокая корреляция между общей суммой баллов и наличием клинического подозрения на гиперчувствительность к титану и его оксиду, выставленного врачом – $R=0,81$.

При общей сумме баллов от 3 до 5, но без больших критериев проведение дальнейшего тестирования желательно, но необязательно.

При наличии лишь факторов риска или малых критериев и общей сумме баллов менее 3 – дальнейшее тестирование по желанию пациента.

При анализе заполненных анкет с учётом набранных баллов чувствительность опросника составила 62%, специфичность – 82%.

Интерпретация результатов опросника поможет врачам-специалистам, оказывающим медицинскую помощь пациентам с аллергическими реакциями на титансодержащие изделия медицинского назначения выделить группу лиц, нуждающихся в обязательной дальнейшей объективной диагностике.

Использование опросника врачами-аллергологами при наличии у пациентов множественных аллергических реакций на лекарственные средства в таблетках и капсулах (без указания конкретного действующего вещества), реакций на косметические, гигиенические и средства ухода, аллергических реакций на пищевые продукты с наличием искусственных красителей в составе, в том числе с пищевой добавкой E171, аллергического контактного дерматита при ношении бижутерии и использовании титансодержащих имплантов поможет правильно интерпретировать жалобы пациента, оценить риск наличия гиперчувствительности к титану и его оксиду и своевременно провести уточняющую диагностику.

Таблица 2. Уровни корреляции между вопросами

Критерии	Уровень корреляции между вопросами (значение альфа коэффициента)
Один положительный ответ и более на вопросы об аллергических реакциях на окрашенные продукты, лекарства, косметику или металлы	0,73
Аллегоanamнез	0,59
Верифицированное врачом аллергическое заболевание	0,59
Лекарственная аллергия	0,45
Аллергические реакции на окрашенные продукты/напитки	0,47
Другие жалобы на аллергические реакции	0,36
Реакции на косметические средства и средства гигиены	0,29
Реакции на металлические изделия	0,19

Таблица 3. Критерии необходимости проведения дальнейшего тестирования пациента, заполнившего опросник

Критерии	Баллы
Большие критерии:	
Аллергические реакции на окрашенные продукты, содержащие оксид титана	2
Аллергические реакции на титаносодержащих импланты/протезы в анамнезе	2
Множественные аллергические реакции на лекарства в таблетках и капсулах (без указания конкретного действующего вещества)	1,5
Реакции на металлические изделия в случае указания титана и его сплавов	1,5
Реакции на косметические средства и средства гигиены, ухода в случае наличия оксида титана или физического солнцезащитного компонента в составе	1,5
Малые критерии:	
Один положительный ответ и более на вопросы об аллергических реакциях на окрашенные продукты, лекарства, косметику или металлы	1
Верифицированное врачом аллергическое заболевание	1
Лекарственная аллергия	0,5
Реакции на металлические изделия	0,5
Реакции на косметические средства и средства гигиены, ухода	0,5
Другие жалобы на аллергические реакции (аллергоanamнез)	0,5
Факторы риска развития гиперчувствительности на титан и его оксид:	
Курение	0,5
Использование солнцезащитных кремов 3-4 раза в неделю (ежедневно летом)	0,5
Употребление жевательных резинок ежедневно	0,5
Употребление сладостей ежедневно	0,5
Наличие титаносодержащих имплантов/протезов	0,5
Всего:	15

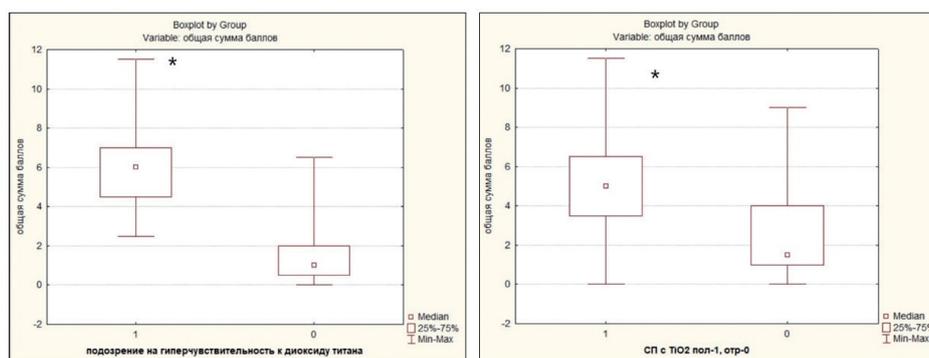


Рис. 2. Различия общей суммы баллов у опрошенных с подозрением на гиперчувствительность к титану и его оксиду и без (слева) и у пациентов с положительной и отрицательной сублингвальной пробой с оксидом титана (справа)

Выводы

1. Разработан и валидизирован опросник для выявления пациентов с подозрением на гиперчувствительность к титану и его оксиду (чувствительность – 62%, специфичность – 82%). Надёжность и внутренняя согласованность разработанного опросника по коэффициенту альфа Кронбаха составила 0,83.
2. Определены большие и малые критерии, а также факторы риска гиперчувствительности к титану и его оксиду.
3. Градация по сумме баллов и наличия больших критериев позволяет выделить группу лиц, нуждающихся в проведении дальнейшей объективной диагностики аллергии к титану и его оксиду.
4. Сумма баллов у пациентов с наличием клинического подозрения на гиперчувствительность

- к титану и его оксиду, выставленного врачом, а также с положительным результатом сублингвальной пробы была достоверна выше, чем у пациентов без подозрения на гиперчувствительность ($p < 0,0001$) и с отрицательным результатом сублингвальной пробы ($p = 0,00005$).
5. Разработанный опросник может применяться врачами-специалистами, оказывающими медицинскую помощь пациентам с аллергическими реакциями на титансодержащие изделия медицинского назначения в стоматологических, травматологических, ревматологических и других отделениях, а также врачами-аллергологами при наличии у пациентов реакций непереносимости на оксид титана в составе пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств, бижутерии.

Литература

1. Baranowska-Wójcik E, Sz wajgier D, Oleszczuk P, et al. Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health—a Review. *J Biol Trace Elem Res.* 2020;193(1):118–129. doi:10.1007/s12011-019-01706-6.
2. Fage SW, Muris J, Jakobsen SS, et al. Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. *J Contact Dermatitis.* 2016;74(6):323–345. doi:10.1111/cod.12565.
3. Forte G, Petrucci F, Bocca B. Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2008;7(3):145–162. doi:10.2174/187152808785748146.
4. Аляхнович Н.С., Новиков Д.К. Взаимодействие диоксида титана с биологическими средами организма. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016;137–142. doi:10.14427/jipai.2016.1.37.
5. Manoušek J, Andršová I, Stejskal V, et al. Hypersensitivity to material and environmental burden as a possible cause of late complications of cardiac implantable electronic devices. *J Europace.* 2018;20(9):140–147. doi:10.1093/europace/eux227.
6. Аляхнович Н.С., Скоробогатова А.С., Гончарова А.И. Влияние диоксида титана на бактериолитическую активность и собственную флуоресценцию лизоцима. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2022;2:38–44.
7. Аляхнович Н.С. Стимуляция диоксидом титана фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017;1:58–64. doi:10.14427/jipai.2017.1.58.
8. Mombelli A, Hashim D, Cionca N. What is the impact of titanium particles and biocorrosion on implant survival and complications? A critical review. *J Clin Oral Implants Res.* 2018;29(s18):37–53.
9. Goutam M, Giriya pura C, Mishra SK, Gupta S. Titanium allergy: a literature review. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):630. doi:10.4103/0019-5154.143526.
10. Poli PP, de Miranda FV, Polo TOB, et al. Titanium Allergy Caused by Dental Implants: A Systematic Literature Review and Case Report. *Materials.* 2021;14(18):5239. doi:10.3390/ma14185239.
11. Ramcharan DN, Alaimo KL, Tiesenga F. Diagnosis and Management of a Hypersensitivity Reaction to Titanium-Containing Surgical Clips: A Case Report. *Cureus.* 2023;13;15(2):e34929. doi:10.7759/cureus.34929.
12. Скоробогатова А.С., Венская Е.В., Садовничук М.Д., и др. Содержание ионов титана в эритроцитах и плазме крови пациентов с выявленной гиперчувствительностью к диоксиду титана. Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем [Электронный ресурс]: тез. докл. 16-й Междунар. науч. конф., Респ. Беларусь, Минск, 25–27 июня 2024 г.
13. Аляхнович Н.С., Скоробогатова А.С., Садовничук М.Д., и др. Способность сыворотки крови накапливать титан после сублингвальной пробы с диоксидом титана. Современные проблемы клеточной инженерии, иммунологии и аллергологии [Электронный ресурс]: тез. докл. IV Междунар. науч. конф., Респ. Беларусь, Минск, 21–22 ноября 2024 г.
14. Younes M, Aquilina G, Castle L, et al. Scientific Opinion on the safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. *J EFSA.* 2021;19(5):6585. doi:10.2903/j.efsa.2021.6585.
15. Guillaume Bucher, Hind El Hadri, Océane Asensio, et al. Large-scale screening of E171 food additive (TiO₂) on the French market from 2018 to 2022: Occurrence and particle size distribution in various food categories. *Food Control.* 2024;155:110102. doi:10.1016/j.foodcont.110102.
16. de Graaf NPJ, Feilzer AJ, Kleverlaan CJ, et al. A retrospective study on titanium sensitivity: Patch test materials and manifestations. *J Contact Dermatitis.* 2018;79(2):85–90. doi:10.1111/cod.13010.
17. Valentine-Thon E, Schiwara HW. Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003;24(1-2):57–64.
18. Müller K, Valentine-Thon E. Hypersensitivity to titanium: clinical and laboratory evidence. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006;27(1):31–35.
19. Fage SW, Muris J, Jakobsen SS, et al. Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. *J Contact Dermatitis.* 2016;74(6):323–345. doi:10.1111/cod.12565.
20. Аляхнович Н.С. Клиника и диагностика гиперчувствительности, вызванной титаном и его оксидом. *Рецепт.* 2022;25(6):771–780.

Сведения об авторах

Аляхнович Наталья Сергеевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. 210023 г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. E-mail: aliaxhnovich@bk.ru
 Абдулла Мохамед Ихсас – врач-интерн Витебского областного детского клинического центра. 210023 г. Витебск, Шрадера, 7. E-mail: ihsas.am@yahoo.com

Поступила 25.11.2024.