

## Реакція гіперчутливості до ортопедичних імплантатів: сучасний стан проблеми (Огляд літератури)

Лазаренко Г.О.<sup>1</sup>✉, Бойко І.В.<sup>1</sup>

**Резюме.** Тема реакції гіперчутливості до металів (РГМ) входить до переліку найбільш суперечливих та складних в ортопедо-травматологічній практиці. Проведено аналіз англомовної літератури з метою визначення сучасного стану проблеми діагностики, верифікації та тактики лікування пацієнтів із реакцією гіперчутливості до ортопедичних імплантатів. Визначено, що на цей час у світі не запропоновано універсального алгоритму діагностики та лікування цієї патології. На сьогодні найбільш поширеними методами діагностики є патч-тестування та тест на трансформацію лімфоцитів, які оцінюють реакцію, однак немає чіткого консенсусу щодо того, як ці тести слід використовувати в клінічних умовах. У наведеному аналізі більш детально розглядалися питання діагностики та лікування.

**Ключові слова:** реакція гіперчутливості на метал; алергічна реакція на метал; реакція відторгнення; діагностика реакції гіперчутливості; патч-тестування; тест на трансформацію лімфоцитів; лікування реакції гіперчутливості; первинне та ревізійне протезування суглобів.

### Вступ

Тема реакції гіперчутливості до металів (РГМ) є однією з найбільш суперечливих та складних в ортопедо-травматологічній практиці [1]. Проблеми, пов'язані з гіперчутливістю до металів, можуть мати не тільки медичні, але й юридичні наслідки [2].

У закордонних публікаціях доволі часто описуються реакції організму після впливу на нього предметів, які містять метал, про схожі реакції після встановлення ортопедичних імплантатів згадується набагато рідше.

Перше згадування про РГМ, спричинену металевим ортопедичним імплантатом, було опубліковано у 1966 році авторами Fousseureau і Laugier [3]. Описувався випадок екзематозного дерматиту у пацієнта після встановлення металевієї пластини [4].

Після цієї публікації з'явилося багато статей з повідомленнями про подібні реакції на металеві імплантати, включаючи стоматологічні, серцево-судинні, пластичні та ортопедичні.

Хоча зв'язок між виникненням ускладнень після встановлення металевих імплантатів та появою алергічних реакцій добре задокументований, це залишається відносно непередбачуваною, недостатньо вивченою та обговорюваною темою [5, 6, 7].

Особливу увагу розвитку РГМ приділяють при тотальному ендопротезуванні суглобів.

У метааналізі, проведеному у 2012 році, показано, що у пацієнтів після виконання невдалого тотального ендопротезування кульшового суглоба виявлена вища ймовірність розвитку РГМ (співвідношення ризиків – 2,76; 95% довірчий інтервал від 1,14 до 6,70) у порівнянні з пацієнтами з протезами, які добре функціонують [8].

В інших дослідженнях та огляді літератури Hallab et al. виявлено, що поширеність алергії на метали становить приблизно 25% у пацієнтів із ендопротезами суглобів, які добре функціонують, у порівнянні з 60% у пацієнтів із несправними імплантатами [9, 10, 11, 12].

Частота гіперчутливості до металів вища у пацієнтів із несправними протезами або з суглобами з парою тертя метал-метал (MoM).

В одному з досліджень згадувалося, що поширеність реакції гіперчутливості залежить від наявності та стану протеза (більш високі показники гіперчутливості до металів після операції та при несправних імплантатах), типу з'єднання / пари тертя (вищі показники в парі тертя метал-метал) та кількості знайдених гаптенів [8].

Poss et al. у своїх дослідженнях підраховали, що після ендопротезування 94% ускладнень становить асептична нестабільність, 5% – септичні явища, близько 1% – вивихи, які рецидивують.

Розповсюдженість шкірних проявів гіперчутливості до металів у загальній популяції оцінюється в

✉ Лазаренко Г.О., lazarenkog@gmail.com

<sup>1</sup>ДНУ "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" Державного управління справами, науковий відділ малоінвазивної хірургії, м. Київ

10-15%, хоча вважається, що у пацієнтів із встановленими металевими імплантатами вона може сягати навіть 25% [1, 10, 13].

Найважливішим залишається питання: чи імплантати вийшли з ладу через руйнування компонентів через реакцію гіперчутливості, чи причиною виникнення реакції гіперчутливості стали імплантати, які погано функціонують?

### **Потенційні причини проблеми**

Існує значна поширеність контактної алергії на метали, найрозповсюдженіші сенсibiliзатори серед них – нікель (24,4%), берилій, кобальт (8,8%), хром (5,9%), тантал, титан (0,2-3%); також було показано, що ванадій викликає РГМ [14, 15, 16, 17, 18].

Найбільш часто причиною розвитку алергії на метали є контакт з ювелірними виробами, але можуть бути й інші чинники [19]. Контакт може статися під час робочого процесу, наприклад такого, як обробка шкіри / дублення, сантехнічні, перукарські роботи, металообробка, пломбування зубів та встановлення медичних імплантатів, у текстильній промисловості, сільському господарстві. Також через користування мобільним телефоном, застілками для одягу та інше. Нарешті, це може статися через наявність слідів металів у тютюнових, косметичних виробках, харчових продуктах та у питній воді [10].

Ортопедичні імплантати частіше складаються з іржостійкої сталі 316L (19% хрому та 14% нікелю), кобальт-хрому-молібдену (67% хрому, 30% кобальту, 2% молібдену та 1% нікелю) та титанових сплавів (91% титану, 5% алюмінію, 3,9% ванадію та 0,1% нікелю) [14].

Нікель, який зазвичай входить до складу ортопедичних імплантатів завдяки тому, що надає імплантату необхідну міцність та довговічність, найчастіше викликає РГМ [20].

Різні іони металів, що вивільняються під час корозії, можуть спричинити різноманітні реакції, наприклад, нікель може призвести до нестабільності імплантату, водночас хром частіше викликає шкірні прояви [14].

На відміну від іонів металу, частинки поліетилену та поліметилметакрилату відносно великі та не викликають такої ж імунної відповіді [9]. Поліетилен не викликає контактного дерматиту, проте сьогодні немає даних досліджень, які б свідчили про наявність алергії на полімери. Однак повідомлялося про чутливість до кісткового цементу. Компоненти цементу, які найчастіше викликають чутливість, включають акрилат, пероксид бензоїлу (ініціатор) та N,N-диметил-п-толуїдин (активатор) та гентаміцин [11, 21].

### **Патогенез**

Реакції гіперчутливості – це функція адаптивної імунної системи. За класифікацією Gell та Coombs вони поділяються на: тип I, тип II (опосередкований антитілами), тип III і тип IV (опосередкований клітинами, відстрочений) [22, 23].

При реакції гіперчутливості I типу виявляються макрофаги та багатоядерні гігантські клітини, в яких можна виявити частинки зносу імплантату. Частинки (понад 5 мкм) частіше всього виявляються у багатоядерних гігантських клітинах, тоді як дрібні частинки (менше ніж 1 мкм) – в макрофагах.

Реакція гіперчутливості I типу фіксується, коли антиген, зв'язаний з імуноглобуліном E, викликає дегрануляцію тучних клітин із подальшим вивільненням вазоактивних біомолекул, які спричиняють імунну відповідь у термін від декількох секунд до хвилин (анафілаксія) [2].

Гіперчутливість II типу можна діагностувати гістологічно шляхом виявлення та кількісного визначення нейтрофільних гранулоцитів у полі великої потужності [24]. Це можна зробити за допомогою дослідження криозрізів або парафінових зрізів тканин.

Реакції гіперчутливості III типу – це комбінація реакцій гіперчутливості I та II типу, яка демонструє гістологічні дані зносу частинок та інфекційну інфільтрацію.

РГМ, як правило, це алергічна реакція IV типу. При ній імплантовані металеві компоненти (динамічні або статичні) зазнають певного ступеня гальванічної корозії при контакті з рідинами, які містяться в тканинах, із подальшим виділенням іонів металів.

Cadosch et al. повідомили про докази зростання кількості та диференціації клітин-попередників остеокластів на поверхні імплантатів з іржостійкої сталі, титану та алюмінію. Було показано, що зрілі остеокласти піддають корозії металеві поверхні, що призводить до виділення іонів металу [10, 25, 26]. Корозія може також бути спричинена багатьма іншими механізмами, наприклад, процесами корозійної щілини та фретування. Динамічні компоненти мають додаткові частки, які переважно локалізуються в перипротезних тканинах. Стійка концентрація антигену в перипротезних тканинах може активувати місцеву імунну відповідь, що може призвести до втрати імплантату [8]. Запальна відповідь залежить від кількості металевих частинок, вони чинять більший прозапальний ефект. Поява цих частинок спричиняє активацію остеокластів через поглинання макрофагами, іони металів зв'язуються з білками, які ідентифікуються антигенпрезентуючими клітинами [2].

Антигенпрезентуючі клітини демонструють метало-антигенний комплекс для T-клітин, що при-

зводить до подальшої активації клітин CD4+, CD8+ та макрофагів із наступним вивільненням прозапальних факторів [27]. Прозапальні цитокіни (такі як фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), інтерлейкін (IL-1, IL-2, IL-6), рецептор активації ядерного фактора-каппа В ліганду (RANK-L)) спричиняють імунну відповідь, яка може викликати запалення тканин із подальшим ушкодженням перипротезних тканин [1, 9, 28].

Остеолітичні ураження, виявлені навколо ортопедичних імплантатів, виникають за рахунок реакції, що спричинена іонами металу. Це призводить до активації попередника остеокласту в перипротезну ділянку та виділення цитокінів, що сприяє диференціації та активації остеокластів [10, 29, 30]. Які саме клітини спричиняють утворення металоалергенних комплексів навколо суглобового протеза, достеменно невідомо, на відміну від шкірних реакцій гіперчутливості, де, як нами було встановлено, причиною виступають клітини Лангерганса в дермі [9].

При реакції гіперчутливості IV типу періодично можуть виявлятися незначні лімфоплазмозитарні інфільтрати в неосиновії. Причина цього багатофакторна (нестабільність імплантату, неточне центрування або розташування тощо) [24].

У відібраних під час ревізії зразках тканин було виявлено периваскулярну інфільтрацію лімфоцитами, зовнішні ендотеліальні венули та некроз тканин, що є характерною ознакою асептичної нестабільності імплантату з парою тертя МоМ [2, 31].

Існують суперечки щодо того, чи є асептичне лімфоцитарне (лімфоцит-домінуюче) васкуліт-асоційоване ушкодження (Aseptic Lymphocytic (Lymphocyte-dominated) Vasculitis-Associated Lesions (ALVAL) виявлене у суглобах з парою тертя МоМ, патологічною ознакою РГМ.

Willert et al. описували термін ALVAL як інтенсивну периваскулярну лімфоцитарну інфільтрацію, яка виникає навколо суглобів із МоМ [32] і має гістологічні ознаки, схожі з реакцією РГМ. Загалом вона характеризується ділянками коагуляційного некрозу, стрічкоподібними інфільтратами макрофагів та гігантських клітинних гранульом, а також периваскулярним скупченням лімфоцитів (переважно В-клітинних).

РГМ, навпаки, характеризується Т-клітинно-опосередкованою запальною реакцією, вона може зберігатися у присутності постійного джерела іонів металів (гаптенів) [8]. Вони в свою чергу зв'язуються з білками, утворюючи гаптено-білкові комплекси, що призводить до клітинно-опосередкованої запальної реакції.

### **Клініка**

РГМ може охоплювати такі реакції, як контактний дерматит, васкуліт, кропив'янка та еритема, а

також порушення загоєння післяопераційної рани, псевдоінфекцію (реакція, що імітує інфекцію), набряки, синовіти, біль, скутість або обмеження рухів та асептичну нестабільність імплантатів [11, 33]. У пацієнтів із РГМ також спостерігаються локалізований або генералізований висип, який виникає приблизно у 35% пацієнтів. Частіше зустрічаються при тотальних ендопротезуваннях колінного суглоба порівняно з ендопротезуванням кульшового суглоба. Висип може бути папульозним, еритематозним, зі свербінням або лускатим і зазвичай локалізується біля післяопераційного рубця [9]. Спочатку він може виникати локально на коліні (при тотальному ендопротезуванні колінного суглоба), а потім може поширитись по всьому тілу. Рідко можуть виникнути загальні ускладнення, такі як риніт, астма або випадіння волосся (алопеція). Також пацієнти можуть скаржитись на генералізовані артралгії.

З часом при проведенні рентгенологічного дослідження після протезування суглобів можуть виникати перипротезні лінії просвітлення, як явище асептичної нестабільності [10].

Діапазон часу появи перших проявів варіює від 4 тижнів до 2 років [34]. Найчастіше РГМ розвивається у жінок у період від 2 місяців до 2 років після ендопротезування суглоба [10, 35, 36].

Жінки, як правило, мають більш високий рівень чутливості до металів порівняно з чоловіками. Хром, наприклад, єдиний метал, на який у чоловіків більша чутливість, ніж у жінок. Вважається, що це наслідок професійного впливу [15]. Якщо порівнювати РГМ на нікель, він становить у жінок 17%, а у чоловіків приблизно 3%. Разючий контраст із кобальтом та хромом, де частота захворюваності в загальній популяції значно нижча (від 1% до 2%) [37, 38].

Thyssen et al. дійшли висновку, що поширеність РГМ не залежить від віку, раси чи географічного положення [38].

Сьогодні багато статей присвячені проблемі реакції організму на матеріал імплантату та шляхам її розв'язання. Так, існує перелік тестів, що ґрунтується на імунній реакції організму до складових матеріалу імплантатів, так звані методи для встановлення алергічної реакції.

### **Діагностика**

#### **Алергологічний анамнез**

Першим найважливішим діагностичним етапом у виявленні можливої РГМ є ретельний збір алергологічного анамнезу: сімейний анамнез, алергія пов'язана з професією, попередньо відомі алергічні реакції. Проведення анкетування пацієнтів на доопераційному етапі показує 60% позитивної прогностичної цінності. Особи, які повідомляли про попередні реакції на метал до імплантації, мали в

чотири рази більший ризик розвитку ускладнень через імплантат [39]. Пацієнтам, які повідомляють про виражені шкірні або системні реакції, необхідно обов'язково проводити діагностику на РГМ на передопераційному етапі [40].

### Методи діагностики

У літературі описується достатньо великий перелік методів діагностики як на до-, так і після-імплантаційному етапі. Зокрема, виділяють такі методи: патч-тестування шкіри, тест трансформації лімфоцитів (ЛТТ) (збільшення поглинання [3H]-тимідину лімфоцитами після контакту зі специфічними алергенами), модифіковане тестування стимуляції лімфоцитів (оцінка експресії специфічних рецепторів циркулюючих мононуклеарних клітин після стимуляції металами), тест на пригнічення міграції лейкоцитів (вимірювання швидкості міграції лейкоцитів після контакту з сенсibiliзуючими алергенами), конфокальна мікроскопія (оцінка внутрішньоклітинних аномалій після контакту з металами) та ІФА-тестування (визначення концентрації цитокінів, що продукуються стимульованими клітинами).

Найбільш розповсюдженими методами дослідження для виявлення РГМ є патч-тестування шкіри (*in vivo*) та тест трансформації лімфоцитів (*in vitro*). Усі тести мають свої переваги та недоліки і жоден із них не вважається еталоном.

### Патч-тестування шкіри

Тест *in vivo*: після видалення пластирних маркерів з алергенами за шкалою оцінюється шкірна реакція на основі наявності еритеми, набряку, папул і везикул [41]. Патчі зазвичай видаляють через 48 годин після їх розміщення, після чого визначається еритематозна реакція на алерген, яка оцінюється через 48, 72 та 96 годин або більше. Реакція класифікується як 1+, 2+ або 3+. Результати з оцінками 2+ або 3+ частіше викликають реакції до імплантатів, ніж реакція тестування з 1+. Патч-тестування можна виконати не лише для металів, а й для цементних компонентів.

Патч-тестування – простий, недорогий, ефективний початковий варіант при чутливості до металів, який має низький ризик ускладнень для пацієнта. Існують недоліки методу, що включають ймовірність неспецифічної реакції при інших механізмах реактивності, час, необхідний для проведення тесту, труднощі з оцінкою результатів та варіанти хибно позитивної відповіді.

Згідно з попередніми звітами, патч-тестування має чутливість до 100%, а специфічність – до 64%. Однак існують суперечки щодо обґрунтованості використання патч-тестування для визначення РГМ у товщі тканин та суглобах [14].

### ЛТТ тест

У ЛТТ тесті *in vitro* порівнюється проліферація лімфоцитів периферичної крові після 7-денної інкубації з додаванням металевого антигену та без нього. У порівнянні з патч-тестом було встановлено, що ЛТТ має більшу чутливість – від 55 до 95%, але меншу специфічність [42, 43].

На відміну від патч-тестування тест трансформації лімфоцитів не може викликати реакцію гіперчутливості (дослідження проводиться *in vitro*). Проте тест трансформації лімфоцитів не завжди доступний і дає змогу перевірити тільки на обмежену кількість алергенів.

Хоча патч-тести та ЛТТ корисні для оцінки у пацієнтів ризику розвитку специфічних реакцій гіперчутливості, вони не виявились надійними для прогнозування розвитку РГМ після протезування суглобів [8].

Зв'язок між реакціями гіперчутливості до металів у шкірних покривах, ротовій порожнині, сироватці крові та реакціями гіперчутливості у глибоких тканинах (тобто перипротезних) є дуже суперечливим. Наразі жоден метод не є загальноприйнятим або рекомендованим для клінічного визначення гіперчутливості імплантатів.

### Передімплантаційне обстеження

Погляди на те, чи слід проводити обстеження на РГМ пацієнтів перед імплантацією, є суперечливими.

Наприклад, Lachiewicz et al. стверджували, що передімплантаційний скринінг перед протезуванням не є необхідним, та пропонували діагностувати алергію на метал після імплантації лише після виключення всіх інших можливих факторів [9].

У проведеному когортному дослідженні 2016 року виявлено, що у пацієнтів, які мали позитивний патч-тест до оперативного втручання, спостерігалася така сама частота ревізій, як у пацієнтів із негативним результатом патч-тестування [44].

Сьогодні існує єдина думка, що передопераційний скринінг слід проводити тільки у пацієнтів, у яких в анамнезі є виражена алергія на метал. Запропонований діагностичний алгоритм вказано в табл. 1.

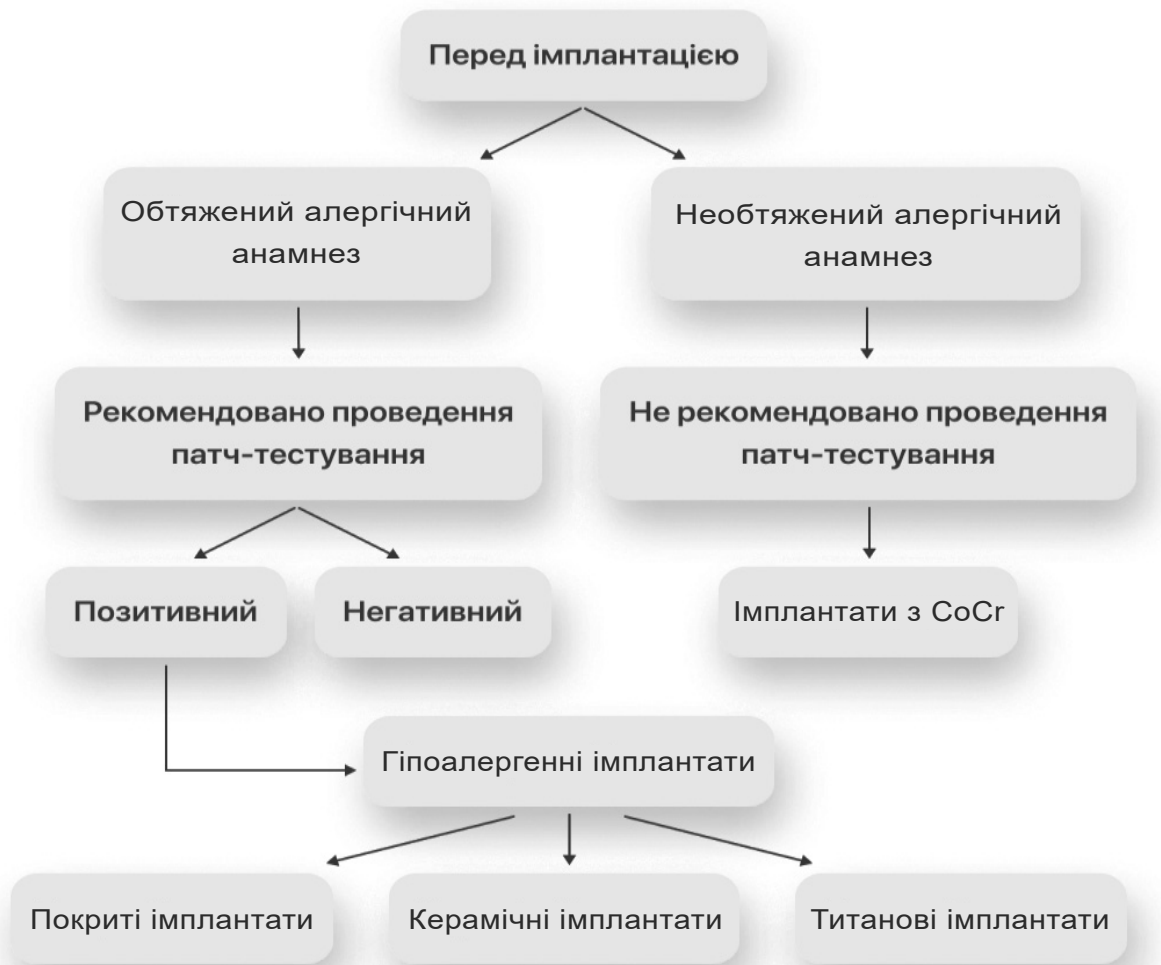
Американське товариство контактної дерматиту (American Contact Dermatitis Society) у 2016 році опублікувало заяву про відсутність необхідності проведення рутинного планового передопераційного обстеження пацієнтів без алергії на метал в анамнезі [27, 45].

Якщо хірург вирішив провести передімплантаційне тестування, то слід перевіряти на всі складові запропонованого імплантату та на цемент.

У випадку позитивного патч-тесту, пацієнта слід проконсультувати перед операцією щодо альтернативних варіантів стандартних складових компонен-

Таблиця 1

**Передопераційний діагностичний алгоритм для вибору оптимального імплантату для пацієнта**



тив імплантату та ознайомити з наявною доказовою базою, яка свідчить про добрі результати при використанні гіпоалергенних компонентів [11, 19].

Важливо розуміти, що позитивний результат передопераційного скринінгу необов'язково означає, що у пацієнтів виникне РГМ після ендпротезування, а також немає великої доказової бази, яка свідчила б про успішність використання гіпоалергенних компонентів у пацієнтів із позитивним тестом на РГМ [19, 27, 46].

Передімплантаційне використання патч-тестування є розумним вибором через його низьку вартість та доступність, але, як було наведено вище, специфічність цього методу лише 64%. Хірурги та пацієнти повинні враховувати обмежену доказову базу щодо успішності використання гіпоалергенних компонентів у пацієнтів із РГМ.

Незважаючи на відсутність загальних клінічних рекомендацій, рутинне передопераційне обстеження пацієнтів, які повідомляють про відсутність в анамнезі шкірних реакцій на метали або побічних явищ, пов'язаних із попередньою імплантацією ме-

талевих пристроїв, не є необхідним і тому не рекомендується.

**Постімплантаційне обстеження**

Насамперед пацієнту з підозрою на РГМ необхідно провести ретельне обстеження, тому що існує багато причин для виникнення схожих симптомів: болю, набряку та зменшення об'єму рухів після протезування (інфекція, нестабільність протеза, рецидивуючий гемартроз).

Schalock та Thyssen провели опитування 119 дерматологів на з'їздах Європейського товариства контактного дерматиту в 2012 році та Американського товариства контактного дерматиту в 2013 році та встановили чотири великих та п'ять малих діагностичних критеріїв реакції гіперчутливості до металевих імплантатів [47].

У 2016 році міжнародною групою дослідників було оновлено критерії діагностики РГМ після імплантації [45, 48], дані про які наведені в табл. 2.

Визначені великі критерії (їх визнали приблизно 80% дерматологів), що включають: висип над металеві-

вим імплантатом, позитивний результат патч-тесту на метал, що використовується в імплантаті, повне одужання після видалення імплантату та хронічний дерматит, що починається через тижні або місяці після імплантації.

Характеристики, визначені як малі критерії (їх визнали  $\leq 60\%$  опитаних дерматологів), включають: відсутність позитивного ефекту від терапії, наявність морфологічної картини дерматиту (еритема, ущільнення, папули, везикули), системна алергічна реакція, гістологічна картина, що відповідає алергічному контактному дерматиту та позитивний тест *in vitro* на метали (наприклад, тест на трансформацію лімфоцитів) [10, 19, 49].

Таблиця 2

**Діагностичні критерії  
для постімплантаційного обстеження  
пацієнтів із реакцією гіперчутливості  
на метал**

<b>Великі критерії</b>
висипання на шкірі над імплантатом
хронічний дерматит, який виникає впродовж кількох місяців після операції
повне одужання після видалення імплантату
позитивний патч-тест на метал, що містить імплантат
<b>Малі критерії</b>
незрозумілий біль і/або недостатність/ нестабільність імплантату
стійкий до лікування дерматит
морфологічна картина дерматиту (еритема, ущільнення, папули, везикули)
системна алергічна реакція
гістологічна картина, що відповідає алергічному контактному дерматиту
позитивний тест <i>in vitro</i> на метали (наприклад, тест на трансформацію лімфоцитів)

Обстеження пацієнтів із підозрою на РГМ має охоплювати повний збір алергологічного анамнезу, даних загального аналізу крові, показники С-реактивного білка, прокальцитоніна та обстеження аспірату з суглоба на наявність клітин з диференціацією.

Необхідно проводити дворазовий забір аспірату у різний час для дослідження на анаеробну та аеробну флору та проводити культурологічне обстеження протягом 14-21 днів. Якщо перше дослідження аспірату дало негативний результат, проводиться дослідження повторно взятого аспірату.

Обстеження на виявлення іонів металів у крові не слід проводити рутинно, вони можуть бути підвищені навіть за наявності протезів, які функціонують [9].

Інтраопераційна біопсія та гістопатологічне дослідження залишаються “золотим стандартом” підтвердження гіперчутливості, пов’язаної з імплантатом. Гістологічна діагностика реакції на метал або цемент виконується за допомогою класифікації за Krenn, який в свою чергу описав чотири типи перипротезних мембран [35, 50, 51].

Деякі клініцисти пропонують проводити артроскопічне обстеження (проведення інтраопераційної біопсії) з метою отримання матеріалу для встановлення патогістологічної картини та проведення бактеріологічного дослідження [24].

Артроскопічна біопсія неосиновії (шару навколо протеза) може допомогти визначити стан перипротезної мембрани (шар тонкої сполучної тканини між кісткою та імплантом) і відтак відіграти важливу роль у передревізійній діагностиці.

Єдиним альтернативним методом отримання зразка перипротезної мембрани є видалення компонентів протеза [24, 52].

У табл. 3 вказано орієнтовний алгоритм діагностики та лікування пацієнтів у постімплантаційний період.

Рутинне проведення патч-тесту в постімплантаційний період вважається досить дискусійним питанням.

За даними багатьох досліджень, у довгострокових результатах не було виявлено значної різниці в реакції на метал серед пацієнтів із позитивним патч-тестом на нікель, яким були встановлені нікелевмісні компоненти [19, 53-55].

В інших дослідженнях у пацієнтів, яким проводилось два або більше ревізійних втручань, було виявлено меншу виживаність імплантату або більш виражену реакцію на метал [19, 56, 57].

Високі показники позитивних патч-тестів та тесту на трансформацію лімфоцитів спостерігаються у пацієнтів із дерматологічними проявами (від 47 до 67%) в постімплантаційний період та в тих, які мають явища остеолізу на рентгенограмах [11].

Atanaskova Mesinkovska et al. припускають, що всі пацієнти з гіперчутливістю до металів в анамнезі мають пройти передопераційне патч-тестування [40].

Деякі дослідження вказують на те, що серед пацієнтів з ендопротезами суглобів та без них не було різниці в частоті позитивного результату патч-тесту [32].

В інших дослідженнях у пацієнтів із позитивним патч-тестом після імплантації не було виявлено жодних ознак нестабільності імплантату [58].

Серед теорій про те, чому відсоток позитивних тестів збільшується після ендопротезування суглоба, є припущення, що тривалий контакт з іонами мета-

Таблиця 3

**Алгоритм діагностики та лікування для пацієнтів із реакцією гіперчутливості на метал**



лів (з протеза) може викликати РГМ. Існують дані, що після артропластики справді підвищується рівень іонів металів, а після виходу з ладу протезів їх рівень ще вищий.

Обстеження на РГМ після протезування рекомендується пацієнтам із хронічними ускладненнями після імплантації або зі стійкими ознаками та симптомами реакції гіперчутливості, незважаючи на проведення медикаментозної терапії [19]. Дуже важливо проводити обстеження на всі метали, які входять до складу встановленого протеза, та на цемент [31].

А також важливо пам'ятати, що проведення патч-тестів після імплантації можуть підсилювати реакцію організму на сам протез [20, 59]. Тому необхідно обстежити на чутливість до металів перед імплантацією під час планування ендопротезування.

Постімплантаційне обстеження має проводитись тільки у пацієнтів із хронічними ускладненнями, коли всі інші причини були виключені, або у випадку неефективності симптоматичного лікування гіперчутливості до металів.

На жаль, сьогодні не існує алгоритму діагностики реакції гіперчутливості до металів [9].

**Наявні рішення проблеми**

Перед проведенням лікування реакції гіперчутливості необхідно виключити всі інші можливі причини.

Сьогодні немає доказів, які б допомогли хірургу ухвалити рішення щодо оптимального лікування. При підтвердженні РГМ існує два варіанти лікування: консервативне та оперативне.

Якщо пацієнту проводиться тотальне ендопротезування суглоба і з'являються ознаки РГМ, йому проводять симптоматичне лікування (місцеві стероїди при висипі та нестероїдні протизапальні препарати при болю у суглобах та набряку). Пацієнти з тривалим дерматитом (локалізованим чи системним) мають звернутись до дерматолога з метою призначення системних стероїдів.

При призначенні гормональної терапії необхідно мати на увазі, що стероїди можуть призвести до погіршення і затримки загоєння рани та імунної супресії. Відносно мало доказів щодо безпеки та ефективності застосування атропіну сульфату, протизапальних та антигістамінних препаратів для симптоматичного лікування РГМ, тому не слід включати їх до плану лікування [12, 28, 60].

Якщо причиною реакцій гіперчутливості виступає металевий імплантат, найефективнішим методом лікування зазвичай є заміна протеза [44, 61-64]. Але через інвазивність та ускладнення, пов'язані з цим підходом, спершу можуть бути розглянуті інші варіанти терапії.

Проведення ревізії компонентів протеза тільки через біль без ознак нестабільності компонентів не полегшить симптоми і не піде на користь пацієнту [9].

При ревізійних операціях деякі хірурги використовують гіпоалергенні компоненти, водночас деякі наполягають на використанні стандартних імплантів через недостатність доказів ефективності гіпоалергенних компонентів (є тільки короткострокові та середньострокові результати) та складність діагностики алергії на метали.

Basko-Pluska et al. погоджуються з цими рекомендаціями, додаючи, що ревізію не слід розглядати у пацієнтів із протезом, який функціонує та не викликає болю, хоча наявний позитивний результат патч-тесту [44, 65].

При виникненні у пацієнта синовіта або ознак руйнування компонентів протеза, основним видом лікування буде проведення ревізійного оперативного втручання із заміною компонентів, що викликали реакцію [66, 67]. Гіпоалергенні компоненти виготовлені з інертних матеріалів, які не мають імуногенної активності. Зазвичай використовуються компоненти, виготовлені з кобальт-хрому, які вкриті одним або декількома шарами імуногенноінертної речовини [67].

Thyssen et al. описали випадок, коли у 12-річної дитини з переломом нижньої кінцівки розвинувся системний алергічний дерматит через 3 місяці після імплантації пластини (NiCo). Дерматит швидко зник після видалення імплантату. Stejskal представили дані п'ятьох пацієнтів із фіброміалгією та синдромом хронічної втоми, у яких зни-

кли всі симптоми після видалення металевого імплантату [68].

Також варіанти лікування включають використання керамічних компонентів, які не містять металу [69], або імплантатів із покриттям.

Кераміка (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> або ZrO<sub>2</sub>) є біологічно неактивним матеріалом, який використовується понад 30 років при тотальному ендопротезуванні кульшового суглоба і не викликає реакції гіперчутливості. Bergschmidt et al. у трьох дослідженнях показали свій досвід використання керамічних компонентів при ревізійних операціях [69-71]. Деякі керамічні компоненти протеза недоступні в США і використовуються переважно в Європі.

Альтернативою керамічним компонентам є легко доступні компоненти з оксиду цирконію (Oxinium®, Smith&Nephew) у поєднанні з титановою базою. Компоненти Oxinium® містять менше ніж 0,0035% нікелю і мають чудові трибологічні властивості, включаючи зносостійкість, твердість і змочуваність [4, 72, 73]. Hofer et al. спостерігали за 109 пацієнтами з компонентами Oxinium® і клінічні результати були такі самі, як при використанні звичайних компонентів CoCr [74]. Innocenti et al. використовували компоненти Oxinium® у 25 пацієнтів із підозрою на розвиток РГМ та отримали позитивний досвід без виникнення ускладнень [34, 75].

Додатковим варіантом є спеціальне покриття з нітриду титану ніобію (TiNbN) або нітриду титану (TiN) [76]. Титанову або кобальт-хромову поверхню компонента можна покрити за допомогою азоту [34, 77], дифузійного зміцнення киснем [78], алмазоподібного вуглецевого наплавлення [34] або фізичного осадження з пари титаном (ніобієм) нітрид (Ti(Nb)N) [78, 79]. Lutzner et al. [80, 81] порівняли 60 імплантатів CoCr із покриттям і 60 без покриття. Не було виявлено підвищення концентрації іонів металу в плазмі в жодній із груп.

Навіть після видалення компонентів імплантату у перипротезних тканинах виявляється вміст нікелю. Можливо, це пов'язано також із тим, що під час ревізійної операції використовуються інструменти з іржостійкої сталі, які містять у своєму складі нікель (вміст нікелю варіює від 10 до 14%) [9]. Як раніше було вказано, сліди нікелю також присутні у сплавах титану [11, 82].

Слід пам'ятати, що оперативне втручання проводиться тільки у разі існування чітких показань. Пацієнтам мають надати належну інформацію про обмежені дані щодо гіперчутливості до металів та використання гіпоалергенних компонентів.

Питання вибору імплантату для пацієнта з підтвердженою гіперчутливістю до металів при первинному ендопротезуванні суглоба дуже суперечлива тема і потребує проведення подальших досліджень.



### Перспективні напрямки дослідження

Перспективним є активна розробка та впровадження технологій передопераційного тестування імплантатів, що дозволяють більш точно діагностувати або верифікувати можливі проблеми, пов'язані з реакцією організму пацієнта на імплантат та його складові.

### Висновки

Тема реакції гіперчутливості до металів (РГМ) входить до переліку найбільш суперечливих та складних в ортопедо-травматологічній практиці.

Після встановлення діагнозу гіперчутливості до металів у першу чергу призначається консервативне лікування. Якщо хірург наполягає на хірургічному втручанні, необхідно проінформувати пацієнта про обмежену інформацію щодо використання гіпоалергенних компонентів. При ревізії повинні використовуватися гіпоалергенні компоненти, і необхідно впевнитись, що всі металеві складові, на які була реакція, видалені.

Наразі бракує надійних діагностичних або скринінгових інструментів для оцінки повного спектра реакцій пацієнта на металевий імплантат. Не відомо, які біомаркери можуть достовірно передбачити потенційну патологічну реакцію на імплантати. Існує обмежена кількість способів передбачити або діагностувати несподівані прояви реакції на метал. Є кілька діагностичних тестів (а саме патч-тестування та тест на трансформацію лімфоцитів), які оцінюють реакцію, однак немає чіткого консенсусу щодо того, як ці тести слід використовувати в клінічних умовах.

Ці прогалини та недоліки підкреслюють потребу в нових, клінічно корисних діагностичних та прогностичних тестах для визначення ймовірності патологічної відповіді, викликаної імплантатом, перед імплантацією та адекватній оцінці всього спектра можливих реакцій після імплантації.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки статті.

### References

1. Akil S, Newman JM, Shah NV, Ahmed N, Deshmukh AJ, Maheshwari AV. Metal hypersensitivity in total hip and knee arthroplasty: Current concepts. *J Clin Orthop Trauma*. 2018;9(1):3-6. DOI: 10.1016/j.jcot.2017.10.003.
2. Middleton S, Toms A. Allergy in total knee arthroplasty: a review of the facts. *Bone Joint J*. 2016;98-B(4):437-441. DOI: 10.1302/0301-620X.98B4.36767.
3. Foussereau J, Laugier P. Allergic eczemas from metallic foreign bodies. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc*. 1966;52(2):220-225.

4. Gao X, He RX, Yan SG, Wu LD. Dermatitis associated with chromium following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2011;26(4):665.e13-665.e6.65E16. DOI: 10.1016/j.arth.2010.06.002.
5. Basketter DA, Briatico-Vangosa G, Kaestner W, Lally C, Bontinck WJ. Nickel, cobalt and chromium in consumer products: a role in allergic contact dermatitis?. *Contact Dermatitis*. 1993;28(1):15-25. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1993.tb03318.x.
6. Cramers M, Lucht U. Metal sensitivity in patients treated for tibial fractures with plates of stainless steel. *Acta Orthop Scand*. 1977;48(3):245-249. DOI: 10.3109/17453677708988763.
7. Fisher AA. Allergic dermatitis presumably due to metallic foreign bodies containing nickel or cobalt. *Cutis*. 1977;19(3).
8. Granchi D, Cenni E, Giunti A, Baldini N. Metal hypersensitivity testing in patients undergoing joint replacement: a systematic review. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(8):1126-1134. DOI: 10.1302/0301-620X.94B8.28135.
9. Lachiewicz PF, Watters TS, Jacobs JJ. Metal Hypersensitivity and Total Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(2):106-112. DOI: 10.5435/JAAOS-D-14-00290.
10. Mitchelson AJ, Wilson CJ, Mihalko WM, et al. Biomaterial hypersensitivity: is it real? Supportive evidence and approach considerations for metal allergic patients following total knee arthroplasty. *Biomed Res Int*. 2015;2015:137287. DOI: 10.1155/2015/137287.
11. Amini M, Mayes WH, Tzeng A, Tzeng TH, Saleh KJ, Mihalko WM. Evaluation and management of metal hypersensitivity in total joint arthroplasty: a systematic review. *J Long Term Eff Med Implants*. 2014;24(1):25-36. DOI: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.2014010277.
12. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(3):428-436. DOI: 10.2106/00004623-200103000-00017.
13. Matar HE, Porter PJ, Porter ML. Metal allergy in primary and revision total knee arthroplasty : a scoping review and evidence-based practical approach. *Bone Jt Open*. 2021;2(10):785-795. DOI: 10.1302/2633-1462.210.BJO-2021-0098.R1.
14. Bao W, He Y, Fan Y, Liao Y. Metal allergy in total-joint arthroplasty: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12475. DOI: 10.1097/MD.00000000000012475.
15. Van der Merwe JM. Metal Hypersensitivity in Joint Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2021;5(3):e20.00200. Published 2021 Mar 12. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00200.
16. Castorina S, Guglielmino C, Castrogiovanni P, et al. Clinical evidence of traditional vs fast track recovery methodologies after total arthroplasty for osteoarthritic knee treatment. A retrospective observational study. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2018;7(3):504-513. Published 2018 Jan 10. DOI: 10.11138/mltj/2017.7.3.504.
17. Thomsen M, Rozak M, Thomas P. Pain in a chromium-allergic patient with total knee arthroplasty: disappearance of symptoms after revision with a special surface-coated TKA--a case report. *Acta Orthop* 2011;82:386-8. [PMID: 21504368 DOI: 10.3109/17453674.2011.579521].
18. Bloemke AD, Clarke HD. Prevalence of self-reported metal allergy in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *J Knee Surg*. 2015;28:243-246. [PMID: 24949984 DOI: 10.1055/s-0034-1381959].

19. Richards LJ, Streifel A, Rodrigues JM. Utility of Patch Testing and Lymphocyte Transformation Testing in the Evaluation of Metal Allergy in Patients with Orthopedic Implants. *Cureus*. 2019;11(9):e5761. Published 2019 Sep 25. DOI: 10.7759/cureus.5761.
20. Delimar D, Bohaček I, Paštar Z, Lipozenčić J. Orthopedic and Cutaneous Reactions to Nickel after Total Hip Replacement. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018;26(1):39-43.
21. Goodwin ML, Spiker WR, Brodke DS, Lawrence BD. Failure of facet replacement system with metal-on-metal bearing surface and subsequent discovery of cobalt allergy: report of 2 cases. *J Neurosurg Spine*. 2018;29(1):81-84. DOI: 10.3171/2017.10.SPINE17862.
22. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol*. 2003;24(7):376-379. DOI: 10.1016/s1471-4906(03)00142-x.
23. Baumann CA, Crist BD, Nickel allergy to orthopaedic implants: A review and case series, *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.02.008>.
24. Krenn V, Morawietz L, Perino G, et al. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract*. 2014;210(12):779-786. DOI: 10.1016/j.prp.2014.09.017.
25. Cadosch D, Chan E, Gautschi OP, Simmen HP, Filgueira L. Bio-corrosion of stainless steel by osteoclasts--in vitro evidence. *J Orthop Res*. 2009;27(7):841-846. DOI: 10.1002/jor.20831.
26. Cadosch D, Al-Mushaiqri MS, Gautschi OP, Meagher J, Simmen HP, Filgueira L. Biocorrosion and uptake of titanium by human osteoclasts. *J Biomed Mater Res A*. 2010;95(4):1004-1010. DOI: 10.1002/jbm.a.32914.
27. Henry A, Inverso G, Granquist EJ. Revision temporomandibular joint arthroplasty for the treatment of acquired metal allergy and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(3):356-360. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.08.002.
28. Roberts TT, Haines CM, Uhl RL. Allergic or Hypersensitivity Reactions to Orthopaedic Implants. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25(10):693-702. DOI: 10.5435/JAAOS-D-16-00007.
29. Cadosch D, Gautschi OP, Chan E, Simmen HP, Filgueira L. Titanium induced production of chemokines CCL17/TARC and CCL22/MDC in human osteoclasts and osteoblasts. *J Biomed Mater Res A*. 2010;92(2):475-483. DOI: 10.1002/jbm.a.32390.
30. Holt G, Murnaghan C, Reilly J, Meek RM. The biology of aseptic osteolysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;460:240-252. DOI: 10.1097/BLO.0b013e31804b4147.
31. Thomas P, von der Helm C, Schopf C, et al. Patients with intolerance reactions to total knee replacement: combined assessment of allergy diagnostics, periprosthetic histology, and peri-implant cytokine expression pattern. *Biomed Res Int*. 2015;2015:910156. DOI: 10.1155/2015/910156.
32. Pinson ML, Coop CA, Webb CN. Metal hypersensitivity in total joint arthroplasty. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(2):131-136. DOI: 10.1016/j.anai.2014.05.012.
33. Thomas P. Clinical and diagnostic challenges of metal implant allergy using the example of orthopaedic surgical implants: Part 15 of the Series Molecular Allergology. *Allergo J Int*. 2014;23(6):179-185. DOI: 10.1007/s40629-014-0023-3.
34. Faschingbauer M, Renner L, Boettner F. Allergy in Total Knee Replacement. Does It Exist?: Review Article. *HSS J*. 2017;13(1):12-19. DOI: 10.1007/s11420-016-9514-8.
35. Thomsen M, Krenn V, Thomas P. Adverse Reaktionen gegenüber orthopädisch-chirurgischen Metallimplantaten nach Kniegelenkersatz [Adverse reactions to metal orthopedic implants after knee arthroplasty]. *Hautarzt*. 2016;67(5):347-351. DOI: 10.1007/s00105-016-3793-3.
36. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, et al. Epidemiology of contact allergy in adults [published correction appears in *Allergy* 2002 Feb;57(2):178]. *Allergy*. 2001;56(12):1192-1196. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00086.x.
37. Haddad SF, Helm MM, Meath B, Adams C, Packianathan N, Uhl R. Exploring the Incidence, Implications, and Relevance of Metal Allergy to Orthopaedic Surgeons. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2019;3(4):e023. Published 2019 Apr 5. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-19-00023.
38. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 2007;57(5):287-299. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2007.01220.x.
39. Niki Y, Matsumoto H, Otani T, et al. Screening for symptomatic metal sensitivity: a prospective study of 92 patients undergoing total knee arthroplasty. *Biomaterials*. 2005;26(9):1019-1026. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.03.038.
40. Atanaskova Mesinkovska N, Tellez A, Molina L, et al. The effect of patch testing on surgical practices and outcomes in orthopedic patients with metal implants. *Arch Dermatol*. 2012;148(6):687-693. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.2561.
41. Drake LA, Dorner W, Goltz RW, et al. Guidelines of care for contact dermatitis. Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(1):109-113. DOI: 10.1016/0190-9622(95)90194-9.
42. Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs JJ. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2008;3:6. Published 2008 Feb 13. DOI: 10.1186/1749-799X-3-6.
43. Cederbrant K, Hultman P, Marcusson JA, Tibblin L. In vitro lymphocyte proliferation as compared to patch test using gold, palladium and nickel. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;112(3):212-217. DOI: 10.1159/000237456.
44. Wawrzynski J, Gil JA, Goodman AD, Waryasz GR. Hypersensitivity to Orthopedic Implants: A Review of the Literature. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):45-56. DOI: 10.1007/s40744-017-0062-6.
45. Schalock PC, Crawford G, Nedorost S, et al. Patch Testing for Evaluation of Hypersensitivity to Implanted Metal Devices: A Perspective From the American Contact Dermatitis Society. *Dermatitis*. 2016;27(5):241-247. DOI: 10.1097/DER.0000000000000210.
46. Morwood MP, Garrigues GE. Shoulder arthroplasty in the patient with metal hypersensitivity. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015;24(7):1156-1164. DOI: 10.1016/j.jse.2015.01.015.
47. Schalock PC, Thyssen JP. Metal hypersensitivity reactions to implants: opinions and practices of patch testing dermatologists. *Dermatitis*. 2013;24(6):313-320. DOI: 10.1097/DER.0b013e3182a67d90.
48. Schalock PC, Crawford G, Nedorost S, et al. Review of "Patch Testing for Evaluation of Hypersensitivity to Implanted Metal Devices: A Perspective From the American Contact Dermatitis Society: The Journal of craniofacial surgery. 201728(6):1 DOI:10.1097/SCS.0000000000003422.
49. Schalock PC, Thyssen JP. Patch testers' opinions regarding diagnostic criteria for metal hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis*. 2013;24(4):183-185. DOI: 10.1097/DER.0b013e31829cb113.
50. Krenn V, Morawietz L, Kienapfel H, et al. Erweiterte Konsensusklassifikation. Histopathologische Klassifikation

- von Gelenkendoprothesen-assoziierten Erkrankungen [Revised consensus classification. Histopathological classification of diseases associated with joint endoprotheses]. *Z Rheumatol.* 2013;72(4):383-392. DOI: 10.1007/s00393-012-1099-0.
51. Krenn V, Perino G, Krenn VT, et al. Histopathologische Diagnostik von Gelenkendoprothesen-assoziierten Erkrankungen [Histopathological diagnostic work-up of joint endoprosthesis-associated pathologies]. *Hautarzt.* 2016;67(5):365-372. DOI: 10.1007/s00105-016-3778-2.
52. Perino G, Sunitsch S, Huber M, et al. Diagnostic guidelines for the histological particle algorithm in the periprosthetic neo-synovial tissue. *BMC Clin Pathol.* 2018;18:7. Published 2018 Aug 25. DOI: 10.1186/s12907-018-0074-3.
53. Carlsson A, Möller H. Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(1):62-66.
54. Thienpont E, Berger Y. No allergic reaction after TKA in a chrome-cobalt-nickel-sensitive patient: case report and review of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(3):636-640. DOI: 10.1007/s00167-012-2000-z.
55. Pazzini CA, Pereira LJ, Marques LS, Ramos-Jorge J, Aparecida da Silva T, Paiva SM. Nickel-free vs conventional braces for patients allergic to nickel: Gingival and blood parameters during and after treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;150(6):1014-1019. DOI: 10.1016/j.ajodo.2016.05.009.
56. Münch HJ, Jacobsen SS, Olesen JT, et al. The association between metal allergy, total knee arthroplasty, and revision: study based on the Danish Knee Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2015;86(3):378-383. DOI: 10.3109/17453674.2014.999614.
57. Granchi D, Cenni E, Trisolino G, Giunti A, Baldini N. Sensitivity to implant materials in patients undergoing total hip replacement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2006;77(2):257-264. DOI: 10.1002/jbm.b.30445.
58. Waterman AH, Schrik JJ. Allergy in hip arthroplasty. *Contact Dermatitis.* 1985;13(5):294-301. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1985.tb02581.x.
59. Frigerio E, Pigatto PD, Guzzi G, Altomare G. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants: a prospective study. *Contact Dermatitis.* 2011;64(5):273-279. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.01886.x.
60. Wood MM, Warshaw EM. Hypersensitivity reactions to titanium: diagnosis and management. *Dermatitis.* 2015;26(1):7-25. DOI: 10.1097/DER.0000000000000091.
61. Maldonado-Naranjo AL, Healy AT, Kalfas IH. Polyetheretherketone (PEEK) intervertebral cage as a cause of chronic systemic allergy: a case report. *Spine J.* 2015;15(7):e1-e3. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.04.011.
62. Mowad CM. The role of patch testing in the selection and management of metal device implants comment on "the effect of patch testing on surgical practices and outcomes in orthopedic patients with metal implants". *Arch Dermatol.* 2012;148(6):693-694. DOI: 10.1001/archdermatol.2012.86.
63. Gawkrödger DJ. Nickel sensitivity and the implantation of orthopaedic prostheses. *Contact Dermatitis.* 1993;28(5):257-259. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1993.tb03427.x.
64. Gupta R, Phan D, Schwarzkopf R. Total Knee Arthroplasty Failure Induced by Metal Hypersensitivity. *Am J Case Rep.* 2015;16:542-547. Published 2015 Aug 17. DOI: 10.12659/AJCR.893609.
65. Pacheco KA. Allergy to Surgical Implants. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):683-695. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.011.
66. Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schallock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis.* 2011;22(2):65-79.
67. Innocenti M, Vieri B, Melani T, Paoli T, Carulli C. Metal hypersensitivity after knee arthroplasty: fact or fiction?. *Acta Biomed.* 2017;88(2S):78-83. Published 2017 Jun 7. DOI: 10.23750/abm.v88i2-S.6517.
68. Beyer F, Lützner C, Kirschner S, Lützner J. Midterm Results After Coated and Uncoated TKA: A Randomized Controlled Study. *Orthopedics.* 2016;39(3 Suppl):S13-S17. DOI: 10.3928/01477447-20160509-10.
69. Stejskal V. Metals as a common trigger of inflammation resulting in non-specific symptoms: diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(12):753-758.
70. Bergschmidt P, Bader R, Ganzer D, et al. Ceramic femoral components in total knee arthroplasty – two year follow-up results of an international prospective multi-centre study. *Open Orthop J.* 2012;6:172-178. DOI: 10.2174/1874325001206010172.
71. Bergschmidt P, Bader R, Kluess D, et al. Total Knee Replacement System with a Ceramic Femoral Component versus Two Traditional Metallic Designs: A Prospective Short-Term Study. *Journal of Orthopaedic Surgery.* December 2013:294-299. DOI: 10.1177/230949901302100306.
72. Bergschmidt P, Bader R, Mittelmeier W. Metal hypersensitivity in total knee arthroplasty: revision surgery using a ceramic femoral component – a case report. *Knee.* 2012;19(2):144-147. DOI: 10.1016/j.knee.2011.01.001.
73. Thakur RR, Ast MP, McGraw M, Bostrom MP, Rodriguez JA, Parks ML. Severe persistent synovitis after cobalt-chromium total knee arthroplasty requiring revision. *Orthopedics.* 2013;36(4):e520-e524. DOI: 10.3928/01477447-20130327-34.
74. Post ZD, Orozco FR, Ong AC. Metal sensitivity after TKA presenting with systemic dermatitis and hair loss. *Orthopedics.* 2013;36(4):e525-e528. DOI: 10.3928/01477447-20130327-35.
75. Hofer JK, Ezzet KA. A minimum 5-year follow-up of an oxidized zirconium femoral prosthesis used for total knee arthroplasty. *Knee.* 2014;21(1):168-171. DOI: 10.1016/j.knee.2013.08.015.
76. Innocenti M, Carulli C, Matassi F, Carossino AM, Brandi ML, Civinini R. Total knee arthroplasty in patients with hypersensitivity to metals. *Int Orthop.* 2014;38(2):329-333. DOI: 10.1007/s00264-013-2229-2.
77. Bader R, Bergschmidt P, Fritsche A, Ansoerge S, Thomas P, Mittelmeier W. Alternative Werkstoffe und Lösungen in der Knieendprothetik für Patienten mit Metallallergie [Alternative materials and solutions in total knee arthroplasty for patients with metal allergy]. *Orthopäde.* 2008;37(2):136-142. DOI: 10.1007/s00132-007-1189-x.
78. Buchanan RA, Rigney ED Jr, Williams JM. Wear-accelerated corrosion of Ti-6Al-4V and nitrogen-ion-implanted Ti-6Al-4V: mechanisms and influence of fixed-stress magnitude. *J Biomed Mater Res.* 1987;21(3):367-377. DOI: 10.1002/jbm.820210309.
79. Streicher RM, Weber H, Schön R, Semlitsch M. New surface modification for Ti-6Al-7Nb alloy: oxygen diffusion hardening (ODH). *Biomaterials.* 1991;12(2):125-129. DOI: 10.1016/0142-9612(91)90190-1.
80. Hendry JA, Pilliar RM. The fretting corrosion resistance of PVD surface-modified orthopedic im-

plant alloys. J Biomed Mater Res. 2001;58(2):156-166. DOI: 10.1002/1097-4636(2001)58:2<156::aid-jbm1002>3.0.co;2-h.

81. Lützner J, Hartmann A, Dinnebier G, Spornraft-Ragaller P, Hamann C, Kirschner S. Metal hypersensitivity and metal ion levels in patients with coated or uncoated total knee

arthroplasty: a randomised controlled study. Int Orthop. 2013;37(10):1925-1931. DOI: 10.1007/s00264-013-2010-6.

82. Saccomanno MF, Sircana G, Masci G, et al. Allergy in total knee replacement surgery: Is it a real problem?. World J Orthop. 2019;10(2):63-70. Published 2019 Feb 18. DOI: 10.5312/wjo.v10.i2.63.

## **Hypersensitivity Reaction to Orthopedic Implants: Current State of the Problem (Literature Review)**

Lazarenko H.O.<sup>1</sup>, Boiko I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SSI "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Management of Affairs, Department of Minimally Invasive Surgery, Kyiv

**Summary.** Metal hypersensitivity reaction (MHR) is one of the most controversial and complex issues in orthopedic and traumatological practice. An analysis of the English-language literature was carried out in order to determine the current state of the problem in the diagnosis, verification and treatment tactics of patients with a hypersensitivity reaction to orthopedic implants. It was determined that at the moment there is no universal algorithm for the diagnosis and treatment of this pathology in the world. Currently, the most common diagnostic methods are patch testing and the lymphocyte transformation test, which assess a response, but there is no clear consensus on how these tests should be used in the clinical setting. In the given analysis, the issue of diagnosis and treatment was considered in more detail.

**Key words:** hypersensitivity reaction to metal; allergic reaction to metal; rejection reaction; diagnosis of hypersensitivity reaction; patch testing; lymphocyte transformation test; treatment of hypersensitivity reaction; primary and revision joint replacement.