

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1567>

Клинический случай аллергии на титановое покрытие имплантированного кардиовертера-дефибриллятора у пациента 14 лет

Н.В. Есакова, С.А. Термосесов, М.А. Школьников, А.Н. Пампура

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В настоящее время титан широко используется в имплантатах, в частности в таких кардиоресинхронизирующих устройствах, как кардиовертеры-дефибрилляторы, поскольку хорошо переносится пациентами и редко становится причиной аллергических реакций. Диагностика аллергии на титан крайне затруднительна в связи с низкой информативностью доступных аллергологических тестов к данному металлу. По мнению специалистов, ложноотрицательные результаты кожных аппликационных тестов с титаном могут быть связаны с использованием в аллерготестировании не чистого металла, а его соединения с хлором — тетрахлорида титана. Применение глюкокортикоидов в терапии аллергических реакций на компоненты имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора носит временный характер и не исключает рецидивов воспаления. Основным лечением пациентов в таких случаях является замена имплантируемой системы на аппарат из максимально гипоаллергенных материалов.

В настоящей статье описывается клинический случай аллергии на кардиостимулятор с титановым покрытием, имплантированный 14-летнему пациенту. В ходе диагностики гиперчувствительности к титану впервые зафиксированы высокие уровни эозинофильного катионного протеина и триптазы непосредственно в очаге воспаления наряду с нормальными значениями данных показателей в сыворотке крови. Сделан вывод, что концентрация эозинофильного катионного протеина и триптазы в очаге воспаления представляется перспективным маркером при диагностике аллергии на металл и требует дальнейших исследований.

Своевременная диагностика аллергии на титан и реимплантация кардиостимулятора с золотым покрытием предотвращает развитие рецидивов воспалительных изменений в ложе кардиостимулятора, снижает риск инфекционных осложнений и существенно улучшает прогноз для пациента.

Ключевые слова: кардиостимулятор; титан; аллергия; триптаза; эозинофильный катионный протеин.

Как цитировать

Есакова Н.В., Термосесов С.А., Школьников М.А., Пампура А.Н. Клинический случай аллергии на титановое покрытие имплантированного кардиовертера-дефибриллятора у пациента 14 лет // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 404–409. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1567>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1567>

A case of titanium-coated pacemaker allergy in a 14-year-old patient

Natalia V. Esakova, Sergey A. Termosesov, Maria A. Shkolnikova, Alexander N. Pampura

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, titanium is widely used in implants, particularly in cardioresynchronizing devices, such as pacemakers, because it is well tolerated by patients and rarely causes allergic reactions. The low informative value of the allergy testing for titanium makes its allergy diagnosis difficult. Experts reported that false negative results of skin application tests with titanium may be associated with the use of titanium tetrachloride in allergy testing, which is not pure metal. The use of glucocorticoids in treating pacemaker component-related allergy is temporary and does not exclude recurrence of inflammation. The main treatment for patients is the replacement of the implantable system with a device made of the most hypoallergenic materials. The present paper describes a case of a 14-year-old patient with an allergy to a titanium-coated pacemaker. This is the first time eosinophil cationic protein and tryptase are detected at the inflammation site while diagnosing allergy to a titanium-coated pacemaker. This study concludes that the level of eosinophilic cationic protein and tryptase in the inflammation site is a promising marker in metal allergy diagnosis and requires further research.

Timely diagnosis of titanium allergy and the reimplantation of a gold-coated pacemaker prevent the recurrence of inflammatory changes in the area of pacemaker insertion and infectious complications, thereby significantly improving patient prognosis.

Keywords: pacemaker; titanium; allergy; tryptase; eosinophilic cationic protein.

To cite this article

Esakova NV, Termosesov SA, Shkolnikova MA, Pampura AN. A case of titanium-coated pacemaker allergy in a 14-year-old patient. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):404–409. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1567>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперчувствительность к компонентам имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) встречается исключительно редко. В 1970 г. С. Raque и соавт. [1] впервые описали случай возникновения дерматита, индуцированного ИКД, после чего в литературе стали появляться единичные сообщения о местных и системных аллергических реакциях на ИКД [2–7]. Аллергеном в данной ситуации может выступать любой компонент системы ИКД: титан, никель, ртуть, эпоксидная смола, полиуретан, кадмий, хроматы, кобальт, силикон, политетрафторэтилен и др. Широкий спектр разнообразных материалов в системах ИКД в сочетании с низкой информативностью аллергологического обследования данной группы пациентов создают большие трудности в диагностике подобных аллергических реакций.

В настоящем сообщении приводим собственное наблюдение развития аллергической реакции на титановое покрытие аппарата ИКД, имплантированного пациенту 14 лет.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Из анамнеза заболевания. В отделении клинической и интервенционной аритмологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2009 г. наблюдается мальчик 14 лет с диагнозом «Наследственный синдром удлинённого интервала QT (LQT1), синкопальная форма, транзиторная атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) I–III степени». Учитывая семейный анамнез (внезапная сердечная смерть сибса), жизнеугрожающий характер аритмии, наличие синкопальных состояний, а также невозможность назначения адекватной дозы блокаторов β -адренорецепторов в связи с наличием АВ-блокад I–III степени, в июне 2009 г. ребёнку выполнена имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора (Virtuoso DR, Medtronic, США) с последующим назначением оптимальной терапии β -блокаторами.

В сентябре 2012 г. ребёнок поступил повторно с жалобами на боль и покраснение в области ложа аппарата ИКД. При осмотре выявлены признаки начинающегося пролежня ложа аппарата ИКД, в связи с чем мальчику произведены ревизия, санация и формирование нового ложа ИКД, при этом к электродам был подключён и имплантирован прежний ИКД.

При осмотре. Через 3 мес (в конце декабря 2012 г.) мальчик поступил в нашу клинику с жалобами на покраснение, отёчность и боль в области ложа аппарата ИКД. При осмотре в левой дельтоидеопекторальной области отмечались выраженная отёчность, флюктуация и трофические изменения кожи над ложем аппарата ИКД, в связи с чем в январе 2013 г. пациенту выполнено удаление

системы ИКД. При осмотре ложа аппарата отмечались признаки асептического воспаления с некротическими изменениями и лизисом окружающих тканей.

Результаты обследования

Больному выполнен полный спектр бактериологических, вирусологических и иммунологических обследований, а также патологоанатомическое исследование биоптата тканей ложа ИКД, в ходе которых исключён инфекционный генез воспалительного процесса.

Мальчик направлен на консультацию в отделение аллергологии и клинической иммунологии для исключения возможного аллергического генеза воспалительного процесса. В персональном и семейном анамнезе ребёнка отсутствовали указания на аллергические заболевания, в том числе реакции при контакте с металлическими изделиями, лекарственными препаратами, пищевыми продуктами и др.

Аллергологический тест ImmunoCAP (Швеция) не обнаружил в сыворотке крови пациента иммуноглобулинов класса E (IgE) к смеси аллергенов скрининговой панели (Phadiatop: пыльца деревьев, трав, аллергены шерсти домашних животных, клещей домашней пыли, плесени); уровень эозинофильного катионного протеина в сыворотке составил 11,3 мкг/л (норма 5,5–13,3), а уровень триптазы — 4,87 мкг/л (норма 3,8–11,4).

В супернатанте центрифугированного (5000 г, 15 мин) экссудата из очага воспаления в области ложа ИКД обнаружена высокая концентрация эозинофильного катионного протеина и триптазы — 200 и 120 мкг/л соответственно.

На втором этапе обследования проведён трёхдневный аппликационный кожный тест с использованием набора образцов всех материалов, входящих в состав ИКД (данный набор запрошен непосредственно у производителя ИКД). Все кожные тесты имели отрицательный результат.

Диагноз

Учитывая данные анамнеза о неоднократном возникновении отсроченного воспаления ложа аппарата ИКД после его имплантации, крайне высокие показатели эозинофильного катионного протеина и триптазы в экссудате очага воспаления, отсутствие объективных данных в пользу инфекционного генеза воспаления, состояние пациента расценено как аллергическая реакция замедленного типа на титановое покрытие ИКД.

Лечение, исход

Рекомендована реимплантация ИКД с золотым покрытием корпуса аппарата.

Через 2 мес после удаления аппарата ИКД ребёнку произведена реимплантация ИКД (Consulta CRT-D, Medtronic, США) с золотым покрытием корпуса аппарата. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В течение последующих 8 лет наблюдения за пациентом повторных рецидивов воспалительных изменений в области системы ИКД не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время титан широко используется в имплантатах, в том числе аппаратах ИКД, поскольку хорошо переносится пациентами и редко становится причиной аллергических реакций. Кожные аппликационные пробы с титаном обладают низкой чувствительностью и, как следствие, низкой информативностью в диагностике аллергии к данному металлу. В этой связи отрицательные результаты кожных аппликационных тестов с титаном в нашем клиническом случае не явились основанием для исключения аллергии. По мнению ряда авторов [4, 8], подобные наблюдения могут быть связаны с использованием в аллерготестировании тетраоксида титана, который ввиду сильного разведения может давать ложноотрицательный результат.

R. Yamauchi и соавт. [9] в одной из работ смогли зафиксировать положительную реакцию при проведении кожных скарификационных проб с сывороткой крови пациентов, которую предварительно в течение 1 мес инкубировали с частицами титана, при этом кожные аппликационные тесты с титаном также были отрицательными. Кроме того, имеются данные, что гиперчувствительность к титану, в частности в зубных имплантатах, не связана с активацией адаптивной иммунной системы, а является следствием неспецифической провоспалительной реакции, индуцированной гиперреактивностью макрофагов к наночастицам металла [10]. В этой связи при подозрении аллергии на титан целесообразность проведения и интерпретация стандартных аллергологических тестов имеют противоречивый характер, при этом клинические признаки воспаления (отёк, гиперемия, экссудация и т.д.) в области имплантата остаются ведущим диагностическим критерием.

Триптаза — нейтральная сериновая протеаза, содержащаяся в секреторных гранулах тучных клеток, поэтому уровень этого фермента в плазме крови является специфическим маркером, отражающим их активацию при развитии аллергического ответа. В свою очередь, концентрация в сыворотке крови эозинофильного катионного протеина — одного из основных медиаторов эозинофилов, высвобождаемых из их гранул, также может быть полезным неспецифическим маркером активации эозинофилов, в том числе при различных аллергических заболеваниях. В нашем клиническом случае, наряду с отрицательными результатами скринингового аллергообследования, концентрация эозинофильного катионного протеина и триптазы в сыворотке крови пациента была в пределах нормы, в то время как в экссудате воспалительного очага — крайне высокой. По нашему мнению, высокие уровни маркеров дегрануляции тучных клеток и активации эозинофилов определяют местную воспалительную реакцию в ложе аппарата ИКД и могут иметь некоторую диагностическую ценность при верификации гиперчувствительности к титану. Подобные наблюдения нами описаны впервые, и ранее не встречались в литературе. В этой связи определение уровня эозинофильного

катионного протеина и триптазы в очаге воспаления при диагностике аллергии на металл представляется перспективным и требует дальнейших исследований.

Использование глюкокортикоидов в лечении аллергических реакций на компоненты ИКД поможет в купировании острых симптомов со стороны кожи и слизистых оболочек (эритема, отёк, гиперемия) [11], однако эффект, безусловно, носит временный характер и не исключает рецидивов воспаления. Основным лечением пациентов в данной ситуации являются удаление и замена системы ИКД на аппарат, состоящий из максимально гипоаллергенных материалов, и в качестве альтернативы в данном вопросе могут выступать аппараты ИКД с золотым покрытием [4, 5, 7]. Золото обладает высокой биосовместимостью, противовоспалительными и бактерицидными свойствами, в результате чего является одним из основных материалов при выборе имплантатов для пациентов с высоким риском развития аллергии, в том числе на титан. В представленном клиническом случае у пациента с гиперчувствительностью на титановое покрытие ИКД в качестве альтернативы был использован ИКД с золотым покрытием. Крайне важно, что после замены кардиостимулятора необходимо длительное наблюдение за состоянием пациента, так как аллергическая реакция на металл имеет, как правило, отсроченный характер. В нашем случае за восьмилетний период наблюдения после реимплантации аппарата ИКД с золотым покрытием повторных рецидивов воспалительных изменений в области системы ИКД не отмечалось, что свидетельствует о правильном алгоритме диагностического поиска, своевременной верификации диагноза и оптимальном выборе тактики ведения ребёнка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на достаточно хорошую переносимость медицинских изделий из титана, аллергические реакции к данному металлу возможны в рутинной клинической практике, что подтверждает представленный нами клинический случай.

Диагностика гиперчувствительности к титану крайне затруднительна, и в этой связи оценка анамнеза и клинической картины являются ведущим критерием, использование стандартных аллергологических тестов не всегда оправдано и однозначно, что определяет актуальность поиска новых перспективных диагностических методов и маркеров.

Своевременно поставленный правильный диагноз имеет решающее значение в выборе тактики ведения данной группы больных и существенно улучшает прогноз для пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.В. Есакова, С.А. Термосесов, М.А. Школьников, А.Н. Пампура — концепция и оформление статьи; Н.В. Есакова, С.А. Термосесов, А.Н. Пампура — сбор информации и написание текста; С.А. Термосесов, М.А. Школьников, А.Н. Пампура — редактирование текста статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных в Российском аллергологическом журнале.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.V. Esakova, S.A. Termosov, M.A. Shkolnikova, A.N. Pampura — the concept and design of the article; N.V. Esakova, S.A. Termosov, A.N. Pampura — collecting information and writing the text; S.A. Termosov, M.A. Shkolnikova, A.N. Pampura — editing by.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's legal representative for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raque C., Goldschmidt H. Dermatitis associated with an implanted cardiac pacemaker // *Arch Dermatol.* 1970. Vol. 102, N 6. P. 646–649.
2. Peters M.S., Schroeter A.L., van Hale H.M., Broadbent J.C. Pacemaker contact sensitivity // *Contact Dermatitis.* 1984. Vol. 11, N 4. P. 214–218. doi: 10.1111/j.1600-0536.1984.tb00986.x
3. Hayes D.L., Loesl K. Pacemaker component allergy: case report and review of the literature // *J Interv Card Electrophysiol.* 2002. Vol. 6, N 3. P. 277–278. doi: 10.1023/a:1019518005809
4. Syburra T., Schurr U., Rahn M., et al. Gold-coated pacemaker implantation after allergic reactions to pacemaker compounds // *Europace.* 2010. Vol. 12, N 5. P. 749–750. doi: 10.1093/europace/eup411
5. Goli A., Shroff S., Osman M.N., Luke J. A case of gold-coated pacemaker for pacemaker allergy // *J Inn Card Rhythm Management.* 2012. Vol. 3. P. 944–947. doi: 10.19102/icrm.2012.0309
6. Stringer B.F., Henry L.F., Mago S., et al. Severe erythroderma secondary to permanent pacemaker allergy // *Heart Rhythm Case Reports.* 2021. Vol. 7, N 4. P. 207–210. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.12.010

7. Biplab K.S., Aakash M., Scott B. Asthma from allergy to titanium in a cardiac pacemaker // *Ann Int Med.* 2020. Vol. 172, N 12. P. 837–838. doi: 10.7326/L19-0647
8. Dery J.P., Gilbert M., O'Hara G., et al. Pacemaker contact sensitivity: case report and review of the literature // *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002. Vol. 25, N 5. P. 863–865. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.t01-1-00863.x
9. Yamauchi R., Morita A., Tsuji T. Pacemaker dermatitis from titanium // *Contact Dermatitis.* 2000. Vol. 42, N 1. P. 52–53.
10. Müller-Heupt L.K., 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. Vol. 8, N 1. P. 29. doi: 10.1186/s40729-022-00428-0
11. Skoet R., Tollund C., Bloch-Thomsen P.E. Epoxy contact dermatitis due to pacemaker compounds // *Cardiology.* 2003. Vol. 99, N 2. P. 112. doi: 10.1159/000069721

REFERENCES

1. Raque C, Goldschmidt H. Dermatitis associated with an implanted cardiac pacemaker. *Arch Dermatol.* 1970;102(6):646–649.
2. Peters MS, Schroeter AL, van Hale HM, Broadbent JC. Pacemaker contact sensitivity. *Contact Dermatitis.* 1984;11(4):214–218. doi: 10.1111/j.1600-0536.1984.tb00986.x
3. Hayes DL, Loesl K. Pacemaker component allergy: case report and review of the literature. *J Interv Card Electrophysiol.* 2002; 6(3):277–278. doi: 10.1023/a:1019518005809
4. Syburra T, Schurr U, Rahn M, et al. Gold-coated pacemaker implantation after allergic reactions to pacemaker compounds. *Europace.* 2010;12(5):749–750. doi: 10.1093/europace/eup411
5. Goli A, Shroff S, Osman MN, Luke J. A case of gold-coated pacemaker for pacemaker allergy. *J Inn Card Rhythm Management.* 2012;3:944–947. doi: 10.19102/icrm.2012.0309
6. Stringer BF, Henry LF, Mago S, et al. Severe erythroderma secondary to permanent pacemaker allergy. *Heart Rhythm Case Reports.* 2021;7(4):207–210. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.12.010

7. Biplab KS, Aakash M, Scott B. Asthma from allergy to titanium in a cardiac pacemaker. *Ann Int Med.* 2020;172(12):837–838. doi: 10.7326/L19-0647
8. Dery JP, Gilbert M, O'Hara G, et al. Pacemaker contact sensitivity: case report and review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(5):863–865. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.t01-1-00863.x
9. Yamauchi R, Morita A, Tsuji T. Pacemaker dermatitis from titanium. *Contact Dermatitis.* 2000;42(1):52–53.
10. Müller-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. doi: 10.1186/s40729-022-00428-0
11. Skoet R, Tollund C, Bloch-Thomsen PE. Epoxy contact dermatitis due to pacemaker compounds. *Cardiology.* 2003;99(2):112. doi: 10.1159/000069721

ОБ АВТОРАХ

* **Есакова Наталья Владиславовна**, к.м.н., с.н.с.;
адрес: Россия, 125412, Москва,
ул. Талдомская, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8792-2670>;
eLibrary SPIN: 6924-9726; e-mail: env007@rambler.ru

Термосесов Сергей Артурович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2466-7865>;
eLibrary SPIN: 5785-5776; e-mail: stermosesov@pedklin.ru

Школьникова Мария Александровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-0186>;
eLibrary SPIN: 9051-7107; e-mail: m_shkolnikova@pedklin.ru

Пампура Александр Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura@pedklin.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Natalia V. Esakova**, MD, Cand. Sci. (Med.),
Senior Research Associate;
address: 2 Taldomskaya st., 125412, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8792-2670>;
eLibrary SPIN: 6924-9726; e-mail: env007@rambler.ru

Sergey A. Termosesov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2466-7865>;
eLibrary SPIN: 5785-5776; e-mail: stermosesov@pedklin.ru

Maria A. Shkolnikova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-0186>;
eLibrary SPIN: 9051-7107; e-mail: m_shkolnikova@pedklin.ru

Alexander N. Pampura, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura@pedklin.ru