

Анализ сенсibilизации к местным анестетикам у детей в зависимости от наличия аллергопатологии

Н. А. Ильенкова, Л. В. Степанова

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России



Оригинальная
статья

Цель исследования: определить перечень местных анестетиков с потенциальным риском развития лекарственной аллергии.

Дизайн: открытое ретроспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. Проанализированы 411 скарификационных кожных проб (СКП) с местными анестетиками с оценкой степени сенсibilизации и в зависимости от наличия аллергопатологии у 145 детей (средний возраст — $6,4 \pm 1,6$ года; мальчиков — 41,4%, девочек — 58,6%).

Результаты. Чаще положительные, чем отрицательные, результаты имели СКП с 2%-м лидокаина гидрохлоридом (88,3% против 11,7%, $p < 0,01$) и 3%-м мепивакаина гидрохлоридом (65,8% против 34,2%, $p < 0,05$). Высокие уровни сенсibilизации регистрировались только у указанных анестетиков с преобладанием у 2%-го лидокаина гидрохлорида. При применении 2%-го лидокаина гидрохлорида положительные результаты одинаково часто отмечались у детей с аллергическими заболеваниями (88,1%) и без них (88,6%); тестирование с 3%-м мепивакаина гидрохлоридом статистически значимо чаще (100% против 38,1%, $p < 0,01$) имело положительные результаты у детей с аллергическими болезнями.

Заключение. При выборе местного анестетика в педиатрической практике необходимо учитывать, что 2%-й лидокаина гидрохлорид показывает высокую степень сенсibilизации независимо от наличия аллергических болезней, а 3%-й мепивакаина гидрохлорид — преимущественно у пациентов с аллергопатологией.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, сенсibilизация, кожные пробы, анестетики, дети.

Для цитирования: Ильенкова Н. А., Степанова Л. В. Анализ сенсibilизации к местным анестетикам у детей в зависимости от наличия аллергопатологии // Доктор.Ру. 2018. № 5 (149). С. 47–50.

Analysis of Sensibilization to Topical Anaesthetics for Children Depending on Allergy Pathology

N. A. Ilyenkova, L. V. Stepanova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Public Health of Russia



Original
Paper

Study Objective: To determine a list of topical anaesthetics with potential risk of drug allergy development.

Study Design: Open retroactive randomized comparative clinical research.

Materials and Methods: 411 scratch tests (STs) with topical anaesthetics, with evaluation of the degree of sensibilization and depending on allergy pathology of 145 children, were analysed (average age: 6.4 ± 1.6 y.o.; boys: 41.4%, girls: 58.6%).

Study Results: More often positive results, in comparison with negative ones, had ST with 2% lidocaine hydrochloride (88.3% against 11.7%, $p < 0.01$) and 3% mepivacaine hydrochloride (65.8% against 34.2%, $p < 0.05$). High levels of sensibilization were recorded only for the specified anaesthetics with predominance of 2% lidocaine hydrochloride. When applying 2% lidocaine hydrochloride, positive results were equally marked for children with allergic diseases (88.1%) and without them (88.6%), testing with 3% mepivacaine hydrochloride positive results were statistically significantly more frequently for children with allergic diseases (100% against 38.1%, $p < 0.01$).

Conclusion: When selecting a topical anaesthetic in pediatry, it is necessary to consider that 2% lidocaine hydrochloride shows a high degree of sensibilization regardless of allergic diseases, and 3% mepivacaine hydrochloride accounts primarily for patients with allergy pathology.

Keywords: drug allergy, sensibilization, scratch tests, anaesthetics, children.

For reference: Ilyenkova N. A., Stepanova L. V. Analysis of Sensibilization to Topical Anaesthetics for Children Depending on Allergy Pathology. Doctor.Ru. 2018; 5(149): 47–50.

В детской практике обезболивание играет первостепенную роль. Если взрослый пациент в состоянии перенести дискомфорт от болезненной манипуляции, то психика ребенка к этому не готова. Местная анестезия дает нужный психологический эффект и помогает ребенку довериться врачу. Однако у детей часто бывает аллергия на местные анестетики [1–3].

Распространенность лекарственной аллергии (ЛА), по данным различных исследований, колеблется от 1% до 30% [4–6]. Нежелательная лекарственная реакция порой

определяет высокий риск летального исхода [7–9]. Регулярное внедрение во врачебную практику новых лекарственных препаратов, в том числе местных анестетиков, делает эту проблему особенно актуальной [10, 11]. В связи с широким применением местной анестезии в различных отраслях медицинской практики предупреждение аллергических реакций является важной задачей [3, 12, 13]. Особую группу риска по развитию ЛА составляют пациенты с аллергическими заболеваниями, численность которых стремительно растет [14–17].

Ильенкова Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования, заведующая педиатрическим отделением Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: ilyenkova1@mail.ru

Степанова Людмила Викторовна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней с курсом последипломного образования, врач — аллерголог-иммунолог Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. E-mail: stepanova1udmila1@mail.ru

Кожные пробы (prick-тест, капельный, скарификационный, внутримонодермальный, аппликационный тесты) — качественный, достоверный и наиболее простой и доступный метод диагностики аллергических реакций [5, 12, 18].

Цель исследования: определить перечень местных анестетиков с потенциальным риском развития лекарственной аллергии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России в 2016–2017 гг.

В исследование входили 145 детей (средний возраст — $6,4 \pm 1,6$ года; доля лиц мужского пола — 41,4%, женского — 58,6%). В соответствии с действующим законодательством (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»), законными представителями пациентов было оформлено информированное добровольное согласие на проведение скарификационных кожных проб (СКП) и дальнейшего исследования.

Основными критериями включения в исследование были: 1) отсутствие у пациентов на момент проведения СКП каких-либо проявлений острой патологии, в том числе аллергических заболеваний и обострений сопутствующих хронических болезней; 2) отсутствие приема лекарственных средств, не позволяющих достоверно оценить результаты кожного тестирования (антигистаминных препаратов, системных глюкокортикостероидов и др.) [5, 7, 9].

Критериями исключения из исследования являлись: 1) тяжелые формы аллергии, в том числе ЛА (анафилактический шок и др.), в анамнезе; 2) возраст до 3 лет.

Проанализированы 411 скарификационных проб с местными анестетиками, в их число входили: 2%-й лидокаина гидрохлорид ($n = 77$); 4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина битартрат 1 : 100 000 ($n = 66$); 4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина битартрат 1 : 200 000 ($n = 60$); 4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина гидрохлорид 1 : 100 000 ($n = 57$); 4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина гидрохлорид 1 : 200 000 ($n = 75$); 3%-й мепивакаина гидрохлорид ($n = 76$). В ходе исследования результаты СКП были распределены на группы в зависимости от наличия аллергических болезней у пациентов (табл. 1).

Исследование выполняли в 2 этапа: на первом проводили сравнительный анализ положительных и отрицательных результатов СКП с разными анестетиками с оценкой степени сенсibilизации; на втором сравнивали частоту положительных СКП у детей с наличием и отсутствием аллергических болезней.

Степень сенсibilизации определяли по общепринятой методике оценки СКП (табл. 2).

Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 6.0. Для анализа полученных данных определяли долевые показатели с вычислением 95%-го доверительного интервала (ДИ). Статистическую значимость различий рассчитывали с помощью непараметрического критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных скарификационного кожного тестирования установлено, что положительные результаты СКП чаще, чем отрицательные, регистрировались при пробах с 2%-м лидокаина гидрохлоридом и 3%-м мепивакаина гидрохлоридом: у 88,3% пациентов (ДИ [67,8–98,5], $n = 68$, $p < 0,01$)

Таблица 1

Распределение результатов скарификационных кожных проб с местными анестетиками в зависимости от наличия или отсутствия аллергических болезней у пациентов

Местный анестетик	Нет аллергических болезней		Есть аллергические болезни		P
	количество проб	%	количество проб	%	
2%-й лидокаина гидрохлорид ($n = 77$)	35	45,5	42	54,5	0,967
4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина битартрат 1 : 100 000 ($n = 66$)	29	43,9	37	56,1	0,978
4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина битартрат 1 : 200 000 ($n = 60$)	34	56,7	26	43,3	0,891
4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина гидрохлорид 1 : 100 000 ($n = 57$)	31	54,4	26	45,6	0,971
4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина гидрохлорид 1 : 200 000 ($n = 75$)	43	57,3	32	42,7	0,879
3%-й мепивакаина гидрохлорид ($n = 76$)	42	55,3	34	44,7	0,899

Таблица 2

Оценка скарификационных кожных проб [19]

Оценка реакции	Результат	Размер и характер реакции
Отрицательная	–	отсутствие волдыря (папулы) и гиперемии, размеры как в контроле с тест-контрольной жидкостью
Положительная	+	волдырь (папула) размером 2–3 мм с гиперемией, заметен только при натягивании кожи
Положительная	++	волдырь (папула) размером 4–5 мм, окруженный гиперемией, заметен без натягивания кожи
Положительная	+++	волдырь (папула) размером 6–10 мм с гиперемией или волдырь размером 6–10 мм с гиперемией и псевдоподиями
Положительная	++++	волдырь (папула) > 10 мм с гиперемией или волдырь > 10 мм с гиперемией и псевдоподиями
Сомнительная	+–	гиперемия без волдыря

и у 65,8% (ДИ [56,8–92,5], $n = 50$, $p < 0,05$) соответственно. Отрицательные результаты чаще, чем положительные, отмечались при тестировании с четырьмя другими анестетиками: 4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина битартрат 1 : 100 000 — 78,8% (ДИ [56,9–87,5], $n = 52$, $p < 0,05$); 4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина битартрат 1 : 200 000 — 95,0% (ДИ [67,8–98,5], $n = 57$, $p < 0,01$); 4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина гидрохлорид 1 : 100 000 — 89,5% (ДИ [76,8–98,5], $n = 51$, $p < 0,01$); 4% артикаина гидрохлорида + эpineфрина гидрохлорид 1 : 200 000 — 96,0% (ДИ [81,4–99,5], $n = 72$, $p < 0,01$) (рис. 1).

Высокие, более (+), уровни сенсибилизации выявлены только при СКП с 2%-м лидокаина гидрохлоридом с оценкой (+++) у 16,2% детей (ДИ [13,4–16,9], $n = 11$) и с оценкой (++) — у 44,1% (ДИ [36,3–56,9], $n = 30$) и при СКП с 3%-м мепивакаина гидрохлоридом с оценкой (++) в 6,0% случаев

Рис. 1. Частота положительных и отрицательных результатов скарификационных кожных проб с местными анестетиками, %.

Примечания.

1. На рис. 1–3: HCL — гидрохлорид; BT — битартрат.

2. Знаком (*) отмечена статистическая значимость различий (критерий χ^2): (*) — $p < 0,05$; (***) — $p < 0,01$

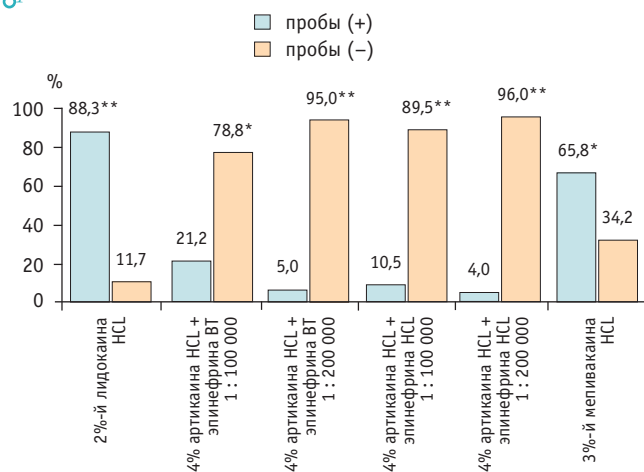
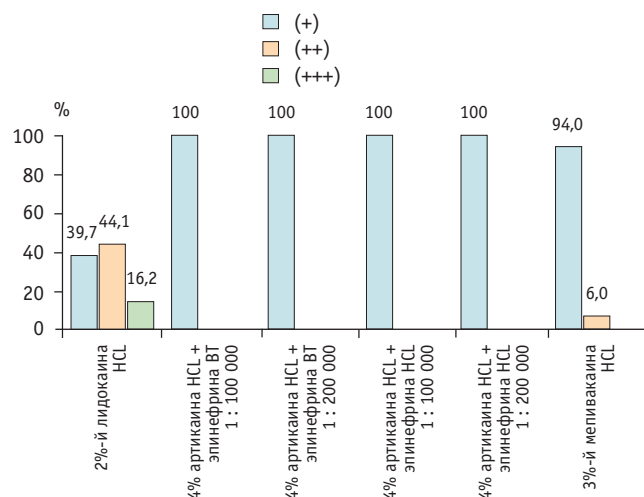


Рис. 2. Соотношение уровней сенсибилизации к местным анестетикам по результатам скарификационных кожных проб, %



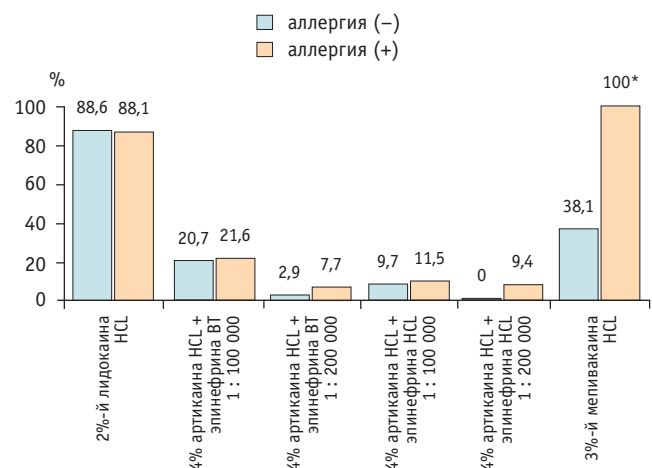
(ДИ [5,3–7,6], $n = 3$). Результаты скарификационного кожного тестирования с уровнем сенсибилизации более (+) с другими анестетиками не регистрировались (рис. 2).

При скарификационном кожном тестировании с 2%-м лидокаина гидрохлоридом положительные СКП были получены у 88,6% детей без аллергических заболеваний (ДИ [76,8–95,7], $n = 31$) и у 88,1% пациентов с аллергическими болезнями (ДИ [85,2–96,2], $n = 37$). При тестировании с 4% артикаина гидрохлорида и эpineфрина битартратом 1 : 100 000 частота положительных результатов составила 20,7% (ДИ [18,5–23,5], $n = 6$) у пациентов без аллергопатологии и 21,6% (ДИ [12,9–24,5], $n = 8$) у лиц с положительным анамнезом; с 4% артикаина гидрохлорида и эpineфрина битартратом 1 : 200 000 — 2,9% (ДИ [1,8–3,5], $n = 1$) у детей без аллергических болезней и 7,7% (ДИ [5,8–8,5], $n = 2$) у аллергиков; с 4% артикаина гидрохлорида и эpineфрина гидрохлоридом 1 : 100 000 — 9,7% (ДИ [6,4–11,2], $n = 3$) и 11,5% (ДИ [9,8–12,9], $n = 3$) у пациентов без аллергопатологии и с аллергическими болезнями соответственно. При тестировании с 4% артикаина гидрохлорида и эpineфрина гидрохлоридом 1 : 200 000 положительные результаты регистрировались только у 9,4% детей с аллергопатологией (ДИ [7,3–10,5], $n = 3$). Анализ данных СКП с 3%-м мепивакаина гидрохлоридом показал, что у пациентов без аллергических болезней положительные результаты регистрировались статистически значимо ($p < 0,01$) реже, чем у обследованных с аллергопатологией: 38,1% (ДИ [36,1–40,9], $n = 16$) против 100% (ДИ [88,2–100], $n = 34$) (рис. 3).

Безусловно, основным методом диагностики ЛА является изучение анамнеза. Среди лабораторно-инструментальных методов с этой целью используются тесты *in vitro* и *in vivo*. Тесты *in vitro* безопасны, но, к сожалению, они не могут быть абсолютно информативными. В настоящее время «золотой стандарт» диагностики ЛА — проведение провокационных тестов *in vivo*, выполняемых непосредственно на пациентах. Результат диагностики *in vivo* всегда остается приоритетным по отношению к лабораторным данным; если он положителен, то отрицательное значение теста *in vitro* с тем же медикаментом не имеет значения [5, 12, 18].

Рис. 3. Частота положительных результатов скарификационных кожных проб с местными анестетиками в зависимости от наличия аллергических болезней у пациентов, %.

* $P < 0,01$ (критерий χ^2)



В проведенном исследовании результатов скарификационного кожного тестирования с местными анестетиками установлено статистически значимо более частое выявление положительных СКП по сравнению с отрицательными при тестировании с 2%-м лидокаина гидрохлоридом (88,3% против 11,7%, $p < 0,01$) и с 3%-м мепивакаина гидрохлоридом (65,8% против 34,2%, $p < 0,05$). Высокие, более (+), уровни сенсibilизации зарегистрированы только у указанных выше анестетиков, преимущественно у 2%-го лидокаина гидрохлорида. Положительные СКП с 2%-м лидокаина гидрохлоридом имели одинаково высокую частоту при наличии и отсутствии аллергопатологии у детей, а с 3%-м мепивакаина

гидрохлоридом они статистически значимо чаще регистрировались у детей с аллергическими болезнями (100% против 38,1%, $p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании 2%-й лидокаина гидрохлорид показал высокую степень сенсibilизации независимо от наличия или отсутствия аллергических болезней у детей, а 3%-й мепивакаина гидрохлорид — преимущественно у детей с аллергопатологией. Это необходимо учитывать при выборе местного анестетика в педиатрической практике, особенно у пациентов, имеющих аллергические заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айдемирова М. А., Давыдова Н. В., Фирсова И. В. Особенности использования местных анестетиков в практике детского врача-стоматолога. Бюл. мед. интернет-конференций. 2017; 7 (4): 662. [Ajdemirova M.A., Davydova N.V., Firsova I.V. Osobennosti ispol'zovaniya mestnyh anestetikov v praktike detskogo vracha-stomatologa. Bjul. med. internet-konferencij. 2017; 7(4): 662. (in Russian)]
2. Баннов В. Я., Горячев Н. В., Прошин А. А. Обезболивание в стоматологии. NovaInfo.Ru. 2015; 1 (36): 222–8. [Bannov V.Ja., Gorjachev N.V., Proshin A.A. Obezbolivanie v stomatologii. NovaInfo.Ru. 2015; 1(36): 222–8. (in Russian)]
3. Пищинский И. А., Захарова И. А. Свойства современных местных анестетиков, применяемых для обезболивания в терапевтической стоматологии. Современ. стоматология. 2016; 4 (65): 31–4. [Pishhinskij I.A., Zaharova I.A. Svoystva sovremennyh mestnyh anestetikov, primenjaemyh dlja obezbolivaniya v terapevticheskoj stomatologii. Sovrem. stomatologija. 2016; 4(65): 31–4. (in Russian)]
4. Артишевский С. Н. Клинические проблемы лекарственной аллергии. Мед. новости. 2016; 11 (266): 41–5. [Artishevskij S.N. Klinicheskie problemy lekarstvennoj allergii. Med. novosti. 2016; 11(266): 41–5. (in Russian)]
5. Демко И. В. Лекарственная аллергия. Сиб. мед. обозрение. 2013; 4: 83–7. [Demko I.V. Lekarstvennaja allergija. Sib. med. obozrenie. 2013; 4: 83–7. (in Russian)]
6. Дьячкова С. Я. Особенности лекарственной аллергии. Вестн. Воронежского гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2016; 2: 127–30. [Djachkova S.Ja. Osobennosti lekarstvennoj allergii. Vestn. Voronezhskogo gos. un-ta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija. 2016; 2: 127–30. (in Russian)]
7. Рубан А. П. Лекарственная гиперчувствительность в свете рекомендаций международного согласительного документа ICON ON DRUG ALLERGY. Педиатрия. Восточная Европа. 2016; 1 (13): 126–40. [Ruban A.P. Lekarstvennaja giperchuvstvitel'nost' v svete rekomendacij mezhdunarodnogo soglasitel'nogo dokumenta ICON ON DRUG ALLERGY. Pediatrija. Vostochnaja Evropa. 2016; 1(13): 126–40. (in Russian)]
8. Файзулина Е. В., Давыдов Ю. В. Лекарственная аллергия: классификация, лечение, профилактика (часть 2). Лечащий врач. 2015; 12: 86. [Fajzulina E.V., Davydov Ju.V. Lekarstvennaja allergija: klassifikacija, lechenie, profilaktika (chast' 2). Lechashhij vrach. 2015; 12: 86. (in Russian)]
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. М.: РААКИ; 2014. 20 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju lekarstvennoj allergii. M.: RAAKI; 2014. 20 s. (in Russian)]
10. Алымкулова А. Д. Лекарственная аллергия к местным анестетикам. Вестн. Кыргызско-Российского славян. ун-та. 2016; 16 (3): 182–84. [Alymkulova A.D. Lekarstvennaja allergija k mestnym anestetikam. Vestn. Kirgyszsko-Rossijskogo slavjan. un-ta. 2016; 16(3): 182–84. (in Russian)]
11. Зорян Е. В., Рабинович С. А., Бабич Т. Д. Современный подход к обоснованию выбора местноанестезирующего препарата для пациентов группы риска. Мед. алфавит. 2015; 1 (1): 20–4. [Zorjan E.V., Rabinovich S.A., Babich T.D. Sovremennij podhod k obosnovaniju vybora mestnoanestezirushhego preparata dlja pacientov grupy riska. Med. alfavit. 2015; 1(1): 20–4. (in Russian)]
12. Бровка Д. К., Юдина Н. А. Сравнительная информативность методов диагностики сенсibilизации к местным анестетикам. Мед. новости. 2015; 11 (254): 50–3. [Brovka D.K., Judina N.A. Sravnitel'naja informativnost' metodov diagnostiki sensibilizacii k mestnym anestetikam. Med. novosti. 2015; 11(254): 50–3. (in Russian)]
13. Manfredi G., Pezzuto F., Balestrini A., Lo Schiavo M., Montera M.C., Pio A. et al. Perioperative anaphylactic risk score for risk-oriented premedication. Transl. Med. UniSa. 2013; 7: 12–7.
14. Анисимова Е. Н., Громовик М. В. Особенности безопасного местного обезболивания у пациентов с бронхиальной астмой. Стоматология. 2017; 96 (3): 52–4. [Anisimova E.N., Gromovik M.V. Osobennosti bezopasnogo mestnogo obezbolivaniya u patsientov s bronkhial'noi astmoi. Stomatologija. 2017; 96(3): 52–4. (in Russian)]
15. Голобородова И. В., Сметнева Н. С., Филатова Г. А., Васильев Ю. Л. Междисциплинарный подход к выбору местного обезболивания у пациентов с бронхиальной астмой (обзор литературы). Эндодонтия Today. 2017; 3: 49–53. [Goloborodova I.V., Smetneva N.S., Filatova G.A., Vasil'ev Ju.L. Mezhdisciplinarnyj podhod k vyboru mestnogo obezbolivaniya u pacientov s bronhial'noj astmoj (obzor literatury). Jendodontija Today. 2017; 3: 49–53. (in Russian)]
16. Pooja M., Dhanraj M. Long acting local anesthetics in dentistry — a review. Int. J. Cur. Adv. Res. 2017; 6(3): 2783–5.
17. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Ilyenkova N.A., Konopleva O.S. Immunological markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. Med. Immunol. 2017; 19(4): 453–60.
18. Мачарадзе Д. Ш. Аллергия на местные анестетики. Роль аллерголога. Лечащий врач. 2015; 7: 66. [Macharadze D.Sh. Allergija na mestnye anestetiki. Rol' allergologa. Lechashhij vrach. 2015; 7: 66. (in Russian)]
19. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергических заболеваний. М.: РААКИ; 2015. 28 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju allergicheskikh zabojevanij. M.: RAAKI; 2015. 28 s. (in Russian)]