

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР

**ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ
В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

(Методические рекомендации)

КИЕВ—1977 год.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР

УТВЕРЖДЕНО
бюро президиума Ученого
Совета Минздрава УССР
15.02.1977 г., протокол № 4.

**ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ
В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
(Методические рекомендации)

КИЕВ—1977 год.

Полтавский медицинский стоматологический институт.

Методические рекомендации составили:

профессор **П. Т. Максименко,**

ассистент **А. А. Коздоба.**

Ответственный за подготовку рекомендаций ректор Полтавского медицинского стоматологического института профессор **В. А. Дельва.**

В последние десятилетия арсенал лекарственных средств* применяемых в медицине, обогатился высокоактивными препаратами — сульфаниламидами, антибиотиками, гормонами, средствами нитрофуранового ряда и др. Являясь мощными терапевтическими средствами при многих заболеваниях, они могут, при определенных условиях, оказывать нежелательное, побочное действие на организм — токсическое, тератогенное, сенсibiliзирующее, а антибиотики, кроме того, способствовать развитию суперинфекции и дисбактериоза.

В стоматологической практике наблюдаются проявления всех указанных видов побочного действия лекарственных средств. Однако среди них наиболее часто от 0,5 до 25% больных подвергающихся лекарственной терапии встречаются поражения слизистой оболочки рта, связанные с сенсibiliзацией организма. Частая поражаемость слизистой оболочки полости рта объясняется тем, что она, являясь начальным отрезком пищеварительного тракта, находится на границе двух сред — внешней и внутренней и поэтому подвергается постоянному воздействию разнообразных и многочисленных факторов: механических (травма острыми краями зубов, корней, протезами, пломбами и т. д.), термических (холод, тепло), биологических (бактерии, вирусы, грибки), а также химических веществ — кислот, щелочей, лекарственных средств, стоматологических материалов (цементов, нержавеющей стали, различных пластмасс). Все это создает благоприятные условия для макро- и микротравмирования слизистой оболочки рта, последующего соединения гаптенa с протеинами тканей и образования антигенов. Следовательно в полости рта создаются благоприятные возможности для сенсibiliзации слизистой оболочки рта и организма в целом, а также последующего разрешающего воздействия антигенов и развития аллергических реакций.

Наиболее часто на слизистой оболочке рта развиваются аллергические реакции при местном применении или приеме

per os антибиотиков (пенициллина, стрептомицина, тетрациклина), сульфаниламидных препаратов (стрептоцида, норсульфазола и др.), анальгезирующих и жаропонижающих средств (амидопирина, анальгина, натрия салицилата, фенацетина и др.), местноанестезирующих средств (анестезина, дикаина, новокаина), а также барбитуратов и препаратов иода. Реже аллергические реакции возникают при применении витаминов, гормонов, ферментов.

По локализации аллергические реакции подразделяются на системные и местные. К системным реакциям относят: анафилактический шок, сывороточную болезнь, коллагенозы и др.

К местным аллергическим реакциям относят те, при которых процесс гиперергического воспаления ограничивается участком органа или ткани. На слизистой оболочке рта проявления медикаментозной аллергии подразделяются: а) по локализации на: хейлиты, гингивиты, глосситы, стоматиты; б) по характеру воспаления на: катаральные, геморрагические, папулезные, пятнисто-везикулезные и булезные, эрозивные и язвенные. Следует также подчеркнуть, что аллергические реакции на слизистой оболочке рта довольно часто (25 — 45%) сочетаются с поражениями кожи.

По скорости развития и течению аллергические реакции подразделяются на два основных типа: немедленные и замедленные. Немедленные реакции развиваются спустя несколько секунд или минут после введения лекарственного препарата. Для них характерно наличие в крови циркулирующих аллергических антител. Замедленные реакции развиваются спустя несколько часов (не ранее 5 — 6 часов) или суток и связаны с наличием клеточных антител. Полагают, что оба типа являются фазами одного и того же процесса сенсибилизации, при этом замедленный тип гиперчувствительности предшествует немедленному.

Анализ наблюдений авторов и данных литературы показывает, что врач-стоматолог чаще всего встречается с латентной сенсибилизацией организма и с местными проявлениями аллергических реакций на слизистой оболочке рта (или их сочетаниями с кожными поражениями) немедленного или замедленного типов. Реже (0,5 — 2%) ему приходится встречаться с больными, у которых возникают общие аллергические реакции немедленного типа — анафилактический шок, отек Квинке. Учитыв

вая, что эти заболевания возникают не только при парентеральном, но и при местном применении, а протекают особенно остро и требуют оказания немедленной медицинской помощи, в рекомендациях в начале излагаются клиника, диагностика и лечение анафилактического шока и отека Квинке, а затем клиника, диагностика, лечение и профилактика местных проявлений аллергических реакций на слизистой оболочке рта.

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА И ОТЕКА КВИНКЕ

Анафилактический шок — одна из самых острых и наиболее опасных аллергических реакций. Развивается чаще внезапно, через несколько секунд или минут (реже спустя 30 — 40 минут) после инъекции препарата или приема его per os.

Клинически анафилактический шок характеризуется внезапным нарушением общего состояния. В одних случаях отмечается озноб, покраснение и отек лица, зуд слизистой оболочки рта или кожи на месте введения или аппликации лекарственных средств, слабость, головокружение, ноющие боли в сердце. В других случаях начальными симптомами шока являются чувство страха, беспокойство, боль за грудиной, шум в ушах, проливной пот. В третьих — развиваются симптомы, отражающие поражение органов дыхания (першение в горле, кашель, нарастающее чувство удушья и др.) или органов пищеварения — тошнота, рвота, острые коликообразные боли в животе, понос и ДР.

В тяжелых случаях отмечается бледность или цианоз кожи и слизистых оболочек, обильный холодный пот, падение кровяного давления, тахикардия, гипотония. Зрачки расширены, слабо реагируют на свет. Возможна потеря сознания, судороги и летальный исход.

Неотложная помощь. Немедленно в место инъекции лекарства — антигена ввести 0,1% раствора адреналина 0,3 мл подкожно и 0,2 — 0,5 мл внутримышечно. При необходимости инъекции адреналина повторять каждые 5 — 10 минут столько раз, сколько потребуется для спасения жизни больного. В тяжелых случаях, при явлениях резкого падения сердечно-сосуди-

Стой деятельности 0,1% раствор адреналина _ в дозе 0,2—0,5 мл в сочетании с 10 — 20 мл 40% раствора глюкозы можно вводить в вену или непосредственно в сердце. Если лекарство (антиген) вводилось в конечность, то с целью предупреждения дальнейшего его поступления в кровотоки необходимо выше места инъекции наложить жгут. Придать больному горизонтальное положение, согреть, дать кислород. Ввести внутримышечно преднизолон гидрохлорид (1 мл 3% р-ра) или димедрол (1 мл в виде 1% р-ра), дипразин (1 — 2 мл 2,5% р-ра). .

Ангионевротический отек Квинке развивается внезапно, иногда постепенно, после применения (чаще местного) лекарственного препарата. При его локализации в челюстно-лицевой области отмечается выраженный отек мягких тканей лица — губ, век, языка и слизистой оболочки рта. Отек языка и слизистой оболочки рта приводит к расстройству вкуса, нарушению функции речи и акта приема пищи. Развитие отека Квинке сопровождается жжением или зудом соответствующих отделов слизистой оболочки рта и кожи. Ангионевротический отек продолжается несколько минут, иногда несколько часов и даже дней. При быстром распространении отека Квинке на ткани заднего отдела рта и гортани у больного отекает язык, небные дужки, мягкое небо, слизистая гортани, что вызывает затруднение дыхания, афонию. Лицо приобретает синюшный оттенок. Больной становится тревожным, беспокойным, вызывает о помощи.

Дифференцировать отек Квинке следует с синдромом Мелькерсона — Розенталя, трофодемой Мейжа, с глубоким острым glandулярным хейлитом, а при отеке гортани — с ложным и истинным крупом при дифтерии.

Лечение. При легкой и средней тяжести течения отека Квинке все явления могут исчезнуть после отмены плохо переносимого препарата или пищевого вещества и назначении десенсибилизирующих средств внутрь (хлористый кальций, салициловый натрий) и антигистаминных препаратов внутрь или внутримышечно (димедрол, дипразин, еупрастин). В особо тяжелых случаях, при локализации отека Квинке в области тканей зева, гортани, наряду с назначением антигистаминных средств (димедрол, дипразин, гистоглобулин и др.), а также преднизолона, нередко прибегают к трахеотомии для предотвращения асфиксии и смертельного исхода.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПОРАЖЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Аллергические хейлиты возникают чаще при местном применении красителей, содержащихся в губной помаде, антисептиков (анисовое масло, эвкалипт и др.), включаемых в зубные пасты, эликсиры, а также лекарственных средств, применяемых для обработки корневых каналов (формалин, резорцин и др.), смазывание губ (стрептоцидная, синтомициновая и др. мази) и полосканий полости рта (растворы фурацилина, календулы и т. д.).

Клиника. С самого начала развития процесса больные отмечают жжение или зуд в области поражения. Спустя несколько часов после применения указанных средств у одних больных отмечается сухость, очаговая гиперемия и легкая отечность, иногда стянутость красной каймы губ, десквамация эпителия, появление трещин.

У других — возникают ограниченные или разлитые очаги ярко-красной, иногда с синюшным оттенком, гиперемии, отечность губ, высыпания пузырьков. После разрыва покрывки пузыря образуются болезненные и кровоточащие эрозии, нередко покрытые кровянистыми корочками. При присоединении патогенной микрофлоры в полости рта течение обостряется и, в зависимости от видового состава микрофлоры, видоизменяется. Возможна экзematизация процесса или наслоение грибкового хейлита, чаще ангулярного.

Дифференциальную диагностику следует проводить с экзfolлиативным хейлитом, грибковым, стрептококковым хейлитом и поражениями губ при гиповитаминозе В₂, а также с ожогами красной каймы и слизистой губ сильнодействующими антисептиками (формалин и др.).

Катаральный гингивит чаще развивается после продолжительного применения зубных паст, содержащих антисептики, а также лекарственных средств, применяемых для лечения кариеса локализуемого в пришеечной области, на апроксимальных поверхностях.

Больные жалуются на жжение или зуд в отдельных участках десны и болезненность при приеме твердой и пряной пищи. Объективно выявляются очаговая и разлитая гиперемия десны

ярко-красного или кирпично-красного цвета с четкими границами. Десна разрыхлена, отечна. Прикосновение к пораженной десне вызывает ее кровоточивость и защитную реакцию больного. Регионарные лимфоузлы в пределах нормы или незначительно (до размера фасоли) увеличены, слегка болезненны.

Дифференцировать медикаментозный катаральный гингивит следует с острыми гингивитами, вызванных травматическими и химическими (ожог) факторами, а также с гингивитами, развивающимися на фоне С-гиповитаминоза, диабета, патологии желудочно-кишечного тракта, печени.

Медикаментозные глосситы чаще возникают при местном; применении (таблеток, ингаляции, аппликации и т. д.) или приеме *per os* лекарственных средств.

Клиника. Больные жалуются на чувство жжения или зуда в языке, извращение вкусовых ощущений и болезненность при приеме прямой пищи, а нередко на сухость в полости рта.

При объективном исследовании выявляется различная картина поражения. Чаще отмечается гиперемия слизистой языка ярко-красного цвета с синюшным оттенком, более или менее выраженная отечность языка. Нитевидные сосочки сглажены, частично атрофированы. Спинка языка становится гладкой, блестящей, как бы лакированной. Эта картина описана под названием «пенициллиновый язык», так как чаще наблюдается после местного применения таблеток пенициллина.

В других случаях на фоне ярко-красной гиперемии языка и частичной атрофии нитевидных сосочков отмечается увеличение размеров грибовидных сосочков, что придает спинке языка малиновый вид. Поэтому некоторые авторы именуют его «малиновый язык», что сближает его с «малиновым языком» наблюдаемом при скарлатине.

Нередко, однако, наблюдается иная картина поражения (чаще после приема тетрациклинов). Язык слегка отекает, спинка его покрыта серовато-бурым, с коричневым оттенком, налетом. Нитевидные сосочки несколько удлинены, шероховаты. Грибовидные сосочки нормальные. Эта картина поражения весьма сходна с «черным волосатым языком».

Дифференциальную диагностику следует проводить с проявлениями гиповитаминозов В_г, РР, анемией Аддисона — Бир-мера, а также с типичным «черным волосатым языком».

Папулезное поражение слизистой оболочки рта, и, нередко кожи, возникает при длительном применении препаратов золота, мышьяка, стрептомицина.

Больные жалуются на жжение и появление шероховатости слизистой оболочки рта.

При объективном исследовании на слизистой щек, чаще по линии смыкания зубов, ретромолярной области или на спинке языка обнаруживается нежный белесоватый налет кружевного рисунка. В узловых местах рисунка выявляются нежные папулы или их скопления в виде бляшек перламутрового цвета. Слизистая оболочка в очаге поражения не изменена или лишь слегка гиперемирована.

Иногда папулезная сыпь на слизистой оболочке сочетается с наличием пузырьков, а также эрозий и язв (при длительном применении препаратов мышьяка) или с образованием очагов некроза эпителия и фибринозного воспаления (при лечении препаратами золота). В этих случаях больные жалуются на затрудненный прием пищи, функцию речи, общее недомогание, разбитость, субфебрильную температуру, головные боли.

Дифференцировать эту форму поражения слизистой оболочки рта следует с никотиновым стоматитом, лейкоплакией, истинным красным плоским лишаем, папулезным сифилисом.

Фиксированные пятнисто-везикулярные поражения чаще возникают после приема сульфаниламидов. Начало заболевания характеризуется ощущением жжения и зуда в отдельных участках слизистых оболочек, а нередко и кожи. Спустя несколько часов (суток) у больного развивается недомогание, повышается температура тела до 37,5 — 38°. На слизистой языка, неба, реже на слизистой губ или щек появляются единичные или множественные пятна синюшно-красного цвета. Пятна овальной или полигональной формы, четко ограничены от окружающей неизменной слизистой оболочки. В центре пятна обнаруживаются пузырьки или пузыри, размером в 1 — 3 копеечную монету, наполненные прозрачной жидкостью. В одних случаях пузырьки (пузыри) удерживаются несколько дней (2 — 3 дня). Однако, вследствие постоянного травмирования зубами, твердой пищей, протезами и др., механическими факторами, покрывка их становится дряблой, а нередко разрывается, в результате обнажается эрозированная поверхность. Прикосновение к эрозии вызывает болезненность и кровоточивость. Лоску

ты поврежденной покрывки пузыря по краю эрозии прочно связаны с прилегающей слизистой, однако при подтягивании пинцетом обрываются по краю эрозии. При сочетанных поражениях эритематозно-папулезная или везикулезная сыпь выявляется на коже туловища и конечностей. Регионарные лимфоузлы не пальпируются или слегка увеличены. В периферической крови обнаруживаются умеренный лейкоцитоз, нередко эозинофилия, ускорение РОЭ до 15 — 25 мм/час.

Дифференцировать пятнисто-везикулярные стоматиты следует с подострой формой пузырьчатки, многоформной экссудативной эритемой, сопровождающихся поражением слизистой оболочки рта.

Эрозивные и язвенно-некротические поражения слизистой оболочки рта чаще развиваются после приема амидопирин, сульфаниламидов, барбитуратов, реже — после назначения других медикаментозных средств. Патогенетически и клинически различают две формы: аллергическую и иммуно-аллергическую.

При аллергической форме больные жалуются на жжение и болезненность слизистой рта, появление пузырей, последующее их вскрытие и образование болезненных эрозий и язв. Отмечается также затруднение приема пищи и функции речи, общее недомогание, субфебрильная температура.

При объективном исследовании: температура тела в пределах 37,5 — 38°. Пульс 80 — 90 ударов в минуту, хорошего наполнения, ритмичный. Слизистая оболочка губ, языка, неба, реже десен, очагово гиперемирована, слегка отечна, разрыхлена. Местами обнаруживаются пузыри, напряженные или дряблые, а также эрозии и неглубокие язвы по краю которых свисают обрывки покрывок пузырей. Дно эрозий и язв покрыто сероватым налетом. Попытка удаления налета ватным тампоном сопровождается болезненностью и кровоточивостью. Симптом Никольского отрицательный. У отдельных больных наряду с пузырьчатым и эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки рта выявляется эрозивное поражение конъюнктивы, слизистой носа и пузырьчатое поражение кожи, преимущественно конечностей, т. е. наблюдается картина весьма сходная с проявлениями многоформной экссудативной эритемы, а у детей с синдромом Стивенс Джонсона. При клиническом исследовании крови выявляются умеренная лейкопения, ускоренная РОЭ (до-

25 — 50 мм/час.), у >1/3 больных — эозинофилия. Регионарные лимфоузлы в пределах нормы или несколько увеличены, болезненны.

Дифференцировать эту форму медикаментозного стоматита необходимо с многоформной экссудативной эритемой, обострившейся формой пузырьчатки, дерматитом Дюринга и др.

Иммуноаллергическая форма язвеннонекротического поражения слизистой оболочки рта (агранулоцитоз) развивается внезапно или постепенно и протекает тяжело. Больные жалуются на изъязвления различных отделов слизистой оболочки рта, боли при жевании, глотании, разговоре. Одновременно они отмечают также общую слабость, недомогание, головную боль, иногда боль в суставах. В большинстве случаев заболевание начинается через несколько часов после приема лекарства с озноба и повышения температуры тела.

Объективно выявляется бледность кожных покровов, болезненный вид, астения. Температура тела в пределах 39 — 40°, ремитирующего характера. Слизистая десен гиперемирована, разрыхлена, отечна. Десневой край и межзубные сосочки некротизированы, особенно на протяжении моляров нижней челюсти. Слизистая языка, небных дужек и миндалин также разрыхлена и изъязвлена. Язвы полигональной формы с фестончатыми краями, нередко глубокие. При локализации на деснах и слизистой твердого неба они могут проникать до кости. Дно язв покрыто некротическим налетом серого или бурого цвета. Налет легко удаляется ватным тампоном. Характерно, что при наличии множественных и нередко глубоких язв окружающая слизистая оболочка незначительно воспалена, ареактивна. Несоответствие между тяжестью альтерации слизистой оболочки рта и отсутствием местной воспалительной реакции — весьма существенный признак агранулоцитоза. Регионарные лимфоузлы в пределах нормы или незначительно увеличены и слабо болезненны. При клиническом исследовании крови в начальной стадии заболевания выявляется нейтропения, в развившейся — количество лейкоцитов резко уменьшается, вплоть до исчезновения их (агранулоцитоз), РОЭ достигает 50 — 70 мм/час. Число лимфоцитов в пределах нормы или значительно увеличено. У молодых лиц нередко выявляется моноцитоз.

Дифференцировать заболевание следует с острыми формами лейкоза, лучевой болезни, ангиной Симановского — Венсана,

аутоинфекционным язвенно-некротическим стоматитом, аграну* лоцитозом не медикаментозного происхождения, туберкулезными язвами.

Лекарственная аллергическая тромбопения. Медикаментозные аллергии на слизистой оболочке рта могут также проявляться в виде геморрагической сыпи. Чаще такого рода поражения возникают после длительного приема хинина, хинидина, сульфаниламидов, а также препаратов висмута, золота, мышьяка, р'тути.

Клинически лекарственная аллергическая тромбопения проявляется одинаково, независимо от того, какое из указанных лекарств вызвало заболевание.

В подавляющем большинстве случаев аллергизирующее лекарство больной принимает в течение нескольких недель и даже месяцев и оно не вызывает каких-либо осложнений. Но наступает такой день (высота сенсibilизации), когда спустя 6 — 24 часа после очередного приема препарата, даже в небольшой дозе, развиваются симптомы лекарственной тромбо- пении. Ведущим симптомом является появление геморрагической сыпи на фоне неизменной слизистой оболочки рта или кожи. Размер очага кровоизлияния колеблется от петехий до небольших пятен от 2 — 3 мм до 1 см в диаметре. Очаг геморрагий стойкий, не исчезает при диаскопии. Симптом жгута положительный. Обильная геморрагическая сыпь нередко сопровождается профузным кровотечением из слизистой оболочки рта, особенно десен, которое не прекращается после промывания очагов поражения 3% раствором перекиси водорода и даже тампонады.

При клиническом анализе крови выявляется резкое уменьшение количества тромбоцитов, отсутствие ретракции кровяного сгустка, удлинение времени кровотечения (нередко до 20 мин.).

Дифференцировать лекарственную аллергическую тромбопению необходимо с гемофилией, болезнью Верльгофа, авитаминозом С и начальными проявлениями в полости рта острого лейкоза.

ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОЙ И КЛИНИЧЕСКИ ВЫРАЖЕННОЙ АЛЛЕРГИИ В СТОМАТОЛОГИИ

Диагностика повышенной чувствительности к лекарственным препаратам проводится с целью: а) выяснения общей

аллергической предрасположенности и латентной сенсibilизации организма к лекарственным препаратам, которые предполагается назначать больному; б) распознавания клинически выраженного поражения слизистой оболочки рта медикаментозного характера, установления конкретной причины его вызвавшей (т. е. лекарственного препарата) и назначения рационального лечения. Диагностика указанных состояний основывается на данных клинического' и лабораторных исследований в динамике процесса и проведении дифференциальной диагностики.

Клиническое исследование имеет решающее значение для распознавания клинически выраженных общих и местных аллергических реакций.

В процессе распроса больного особое внимание необходимо уделить: а) характеру жалоб, связанных с поражением слизистой оболочки рта (жжение, зуд, появление сыпи и т. д.) и нарушением общего состояния (недомогание, головная боль, повышение температуры тела, появлением сыпи на коже и других слизистых оболочках); б) переносимости лекарственных препаратов, пищевых веществ, химических средств (возможность поливалентной или перекрестной сенсibilизации) в прошлом и настоящем; в) наличие сопутствующих заболеваний аллергической природы (бронхиальная астма, микозы, сенной насморк, поллинозы и др.); г) выяснению взаимосвязи между приемом лекарственных средств и появлением сыпи на слизистой оболочке рта, кожи, а также поражением других органов и систем.

При объективном исследовании крайне важно выявить и тщательно анализировать имеющиеся на слизистой оболочке рта элементы поражения: их внешний вид, размеры, локализацию, цвет, группировку, стадию развития и т. д. В клинике подмечено, что отдельные медикаменты склонны вызывать поражения преимущественно с той или иной морфологической картиной. Так, например, катаральный и геморрагический гингивиты сопряжены преимущественно с местным или внутренним применением пенициллина; папулезная сыпь — с применением стрептомицина и препаратов мышьяка; малиновый и черный волосатый язык — с применением тетрациклинов; везикулобуллезные поражения — с назначением синтомицина, левоми- цетина, сульфаниламидов и т. д.

Однако для установления точного этиологического диагноза медикаментозной аллергии, и особенно для выявления латент-

вой сенсibilизации организма данных клинического исследования недостаточно, так как причинный фактор (лекарственный препарат), вызвавший сенсibilизацию, остается неизвестным. Поэтому для установления этиологического диагноза и выявления степени сенсibilизации организма в аллергологическом кабинете*) широко используются неспецифические и специфические лабораторные тесты.

К неспецифическим тестам относят:

а) обнаружение эозинофилии в секрете очага воспаления и в периферической крови;

б) обнаружение тромбопении и лейкопении, вплоть до агранулоцитоза;

в) повышенное содержание глобулинов в сыворотке крови, особенно бета — и гаммаглобулинов.

Перечисленные тесты сравнительно легко выполнимы в амбулаторной практике, нередко (до 30 — 40%) оказываются положительными и в известной мере позволяют получить общее представление о сенсibilизации организма. Однако они неспецифичны и поэтому не дают представления о повышенной чувствительности к определенному лекарству.

К специфическим тестам, позволяющим выявить сенсibilизацию организма к определенному медикаментозному аллергену в амбулаторных условиях относятся:

1. Мукозная и кожные пробы;

2. Клеточные тесты *in vivo* — тромбоцитопенический индекс и лейкопеническая проба.

3. Клеточные тесты *In vitro*: а) реакция лейкоцитоллиза;

б) показатель повреждаемости нейтрофилов (ППН); в) реакция агломерации лейкоцитов (РАЛ); г) индекс агглютинации тромбоцитов; д) реакция дегрануляции базофильных лейкоцитов (по Шелли) и др.

Мукозная (оральная) проба ставится на нормальном участке слизистой рта — удобнее на слизистой верхней губы или твердого неба. Для этой цели пользуются специально изготовленными съёмными протезами из пластмассы, на внутренней поверхности которых имеются два углубления. После заполнения углублений на 2/3 (одно заполняется водным раствором лекар-

ственного средства — предполагаемого аллергена, второе — физиологическим раствором) протез укрепляется на зубах для создания контакта между слизистой оболочкой и исследуемым веществом. После 15 — 25-минутного контакта протез осторожно снимают и определяют интенсивность реакции через 1 час, 24 и 48 часов.

Кожная (апликационная) проба ставится на сгибательной поверхности предплечья. На участок неповрежденной кожи, предварительно обработанной 70° спиртом, накладывается квадратик марли (сложенный в 4 слоя) площадью 1 см² умеренно пропитанный раствором препарата (предполагаемого антигена*). Сверху тампончик покрывают целофаном, прижимают прозрачной пластмассовой пластинкой и закрепляют полосками лейкопластыря. На расстоянии 3 — 4 см накладывают аналогичный квадратик марли, пропитанный физиологическим раствором (контроль).

После 30 минут контакта тампоны удаляют и читают результат через 30 минут, 24 и 48 часов. Слабо выраженная гиперемия (+); гиперемия, отечность, образование папул (++); интенсивная гиперемия, отечность, образование папул и пузырьков (++ +); образование крупных пузырей или поверхностного некроза (+++).

Следует однако твердо помнить, что мукозная и кожная пробы используются для выявления лекарственной аллергии в латентный период. Постановка их при клинически выраженных формах медикаментозной аллергии чревато опасностью развития тяжелых аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока.

Тромбоцитопенический индекс и лейкопеническая проба определяются до и спустя 60 — 90 минут после перорального приема 1/4 — 1/2 дозы предполагаемого медикаментозного аллергена. При отсутствии сенсibilизации к исследуемому препарату разница в количестве тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови до приема медикамента и спустя 60 — 90 минут после его приема не превышает 5 — 10%.

*) Концентрация растворов, а также форма применения лекарственных средств для апликационных проб представлены в таблице (см. приложение 2).

*) Положение об аллергологическом кабинете (приложение 1).

При наличии сенсibilизации количество тромбоцитов уменьшается на 15 — 40%, а лейкоцитов на 1000 и более в 1 мм^3 .

Противопоказания к постановке проб:

1. Заболевания с изменением количества лейкоцитов. У исследуемого больного количество лейкоцитов не должно быть ниже 3500 и выше 8500 в 1 мм^3 , а тромбоцитов ниже 200000 и выше 350000. 2. Менструация. 3. Острый приступ аллергического заболевания. 4. Наличие высокой температуры. 5. Физическое или нервное переутомление.

Клеточные тесты *In vitro* применяются для определения лекарственной аллергии как латентной, так и клинически выраженной. Их постановка не сопряжена с развитием каких бы-то ни было осложнений у больного. Поэтому противопоказаний для их постановки нет.

Показатель повреждаемости нейтрофилов (ППН) по В. А. Фрадкину. При исследовании одного медикаментозного средства (аллергена) готовят 2 пробирки — опытную и контрольную. Если же аллергенов несколько, то на каждый аллерген берут отдельную пробирку и одну общую (контроль). В опытные пробирки стерильными микропипетками вносят 0,02 мл аллергена, свежеразведенного 5% раствором цитрата натрия, в контрольную — 0,02 мл 5% цитрата натрия. Затем после прокола кожи пальца у больного в две микропипетки набирают по 0,08 мл крови и вносят в околдонную часть (опытной и контрольной) пробирок. Затем пробирки слегка встряхиваются, закрываются пробками и ставятся на 2 часа в термостат при 38° . После инкубации пробирки слегка встряхивают (для равномерного распределения лейкоцитов), а затем из каждой пробирки готовят по два мазка средней толщины. После фиксации и гистохимической окраски на гликоген по А. Л. Шабадашу мазки докрашиваются гематоксилином (2—10 мин.).

В опытных и контрольных мазках сосчитывают по 100 клеток. Для оценки интенсивности лейкоцитолитической реакции реакцию цитоплазматической части клеток, которая проявляется выраженным клазматозом, перераспределением гликогена, а нередко — полным разрушением нейтрофилов. Результаты подсчета нейтрофилов обрабатываются по формуле: $N = N_i$, где

100

N — число поврежденных нейтрофилов в опыте, N_i — число 15

поврежденных клеток в контроле, 100 — количество сосчитанных клеток. Реакцию считают положительной, если ППН равняется или превышает 0,3.

Вместо окраски нейтрофилов по Шабадашу на гликоген (которая трудоемка) можно рекомендовать окраску на пероксидазу, по методике В. А. Алмазова и С. И. Рябова. Эта окраска занимает всего 4 — 5 минут и позволяет получать удовлетворительный результат через 8—10 минут.

Реакция агломерации лейкоцитов (РАЛ). Суть метода заключается в следующем.

В две преципитационные пробирки вносят по 0,05 мл 3,8% раствора цитрата натрия, а затем по 0,2 мл крови, взятой с пальца исследуемого больного. В опытную пробирку добавляют одну каплю аллергена (1% раствора). Затем пробирки помещают в термостат на 2 часа при 37° . После инкубации в каждой пробирке готовят препараты по типу «толстой капли» и без фиксации окрашивают их (до 10 минут) 0,01% раствором метиленового синего. Под иммерсией, следуя диаметру капли, подсчитывают не менее 500 лейкоцитов в каждом препарате, отдельно учитывая клетки, образующие группы по 3 и более лейкоцитов. Затем вычисляется процент склеившихся лейкоцитов в опытном и контрольном мазках. Проба считается положительной, если S' опыте показатель агломерации на $1/3$ выше чем в контроле.

Весьма чувствительными специфическими клеточными тестами для диагностики лекарственной аллергии *In vitro* являются также: аглютинация тромбоцитов (Уанье), реакция де-грануляции базофильных* лейкоцитов — РДБЛ (тест Шелли), реакция бласттрансформации лимфоцитов — РБТЛ и др. Однако они более трудоемки и могут быть выполнены лишь в условиях иммунологической лаборатории.

В заключение следует подчеркнуть, что несмотря на специфичность отдельных аллергических проб применяемых *in vivo* и *in vitro* диагностика медикаментозной аллергии должна основываться на тщательном анализе клинических симптомов и не менее двух лабораторных тестов в динамике.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Лечение больных лекарственной аллергией с преимущественным поражением слизистой рта должно быть комплексным ' -17

и включать общее и местное применение этиологических, патогенетических и симптоматических средств и диеты с учетом степени тяжести болезни, возраста, общего состояния и реактивности организма больного.

1. Удаление и связывание медикаментозного препарата (антигена) достигается путем:

а) отмены приема препарата или устранения контакта с ним (медицинские работники, рабочие химико-фармацевтических заводов);

б) если сенсibilизирующий препарат применялся местно (аппликации, наложение мази, сосание таблеток и др.) назначить обильное полоскание полости рта 0,5 — 1% раствором соды, слабым (1:2000) раствором марганцево-кислого калия или водопроводной водой комнатной температуры.

в) если препарат вводился подкожно или внутримышечно (в область конечности) наложить жгут выше места укола, а в место инъекции ввести 0,2 — 0,5 мл 0,1% раствора адреналина.

2. Инактивирование аллергических антител проводится с помощью специфической гипосенсибилизации, небольшими дозами того же лекарственного препарата, который вызвал развитие лекарственной аллергии. Курс десенсибилизации продолжается 6 — 8, а иногда и больше недель. Специфическая десенсибилизация может считаться законченной при отсутствии реакции на еженедельную инъекцию неразведенного аллергена (1:1) начиная с 0,1 мл до 0,4 — 0,5 мл.

Однако этот метод может быть использован лишь при медленно развивающихся и хронически протекающих лекарственных аллергических реакциях и точном выявлении причинного аллергена.

3. Для ослабления действия биологически активных медиаторов (гистамина, серотонина и др.) и неспецифической десенсибилизации назначаются антигистаминные препараты: димедрол, дипразин, диазолин, супрастин, перновин и др. Они ослабляют реакцию тканей на действие гистамина и развитие отека, уменьшают проницаемость капилляров, оказывают противозудное и противовоспалительное действие.

При медикаментозных стоматитах их назначают per os в следующих дозах: димедрол — детям от 2 до 5 лет по 0,005 — 0,01; от 6 до 12 лет по 0,015 — 0,03 г на прием 2 раза в день; взрослым по 0,03 — 0,05 г на прием 2 — 3 раза в день. Дипразин на- 18

значается внутрь (после еды) детям до 6 лет по 0,003 — 0,01 г., свыше 6 лет по 0,01 — 0,015 г 2 раза в день; взрослым по 0,025 г. 2 — 3 раза в день. Курс лечения 5 — 6 дней.

В связи с тем, что димедрол и дипразин вызывает сонливость и расслабление, они не назначаются водителям транспорта и другим лицам, профессия которых требует быстрой психической и двигательной реакции.

Перновин назначается внутрь: взрослым по 0,05 2 — 3 раза в день, детям из расчета 0,0005 г. на 1 кг веса тела на прием.

В тех случаях, когда медикаментозный стоматит сочетается с крапивницей, отеком Квинке, эффективно назначение гистаглобулина. Препарат вводится под кожу, взрослым начиная с 1 мл, затем по 2 мл с интервалами 2 — 4 дня. На курс лечения назначается 4 — 5 инъекций. Гистаглобулин не рекомендуется применять при менструации (возможно усиление кровотечения), при лихорадящих состояниях и при лечении кортикостероидами.

Назначение препаратов кальция (хлористый кальций, глюконат кальция и др.) в общепринятых дозах усиливает действие антигистаминных препаратов. Весьма полезно также назначать внутрь аскорбиновую кислоту по 0,1 — 0,2 г. 2 — 3 раза в день в первую неделю и по 0,1 два раза в день во вторую неделю. Она способствует уменьшению проницаемости капилляров, оказывает десенсибилизирующее действие и ускоряет процессы регенерации поврежденной слизистой оболочки рта.

Мощное десенсибилизирующее и противозудное действие на слизистую оболочку рта (и на кожу) при лекарственной аллергии оказывают кортикостероиды преимущественно местного действия — синалар и локакортен. Применяются они в виде мазей 0,025 и 0,02% соответственно. При присоединении патогенной микрофлоры полости рта следует назначить Синалар-Н (препарат содержит 0,025% синалара и 0,5% неомицина) или Локакортен-Н (мазь, содержащая 0,02% локакортена и 0,5% неомицина сульфата).

Противопоказания к применению Синалара и Локакортена — туберкулезные, сифилитические, грибковые и вирусные заболевания слизистой оболочки рта и кожи.

При сочетанном поражении слизистой оболочки рта и других органов и систем назначают внутрь после еды: преднизон —

по 10 — 20 мг два раза в сутки; преднизолон — по 2 — 5 мг два раза в сутки; дексаметазон — по 1 мг два раза в сутки.

Преднизон, преднизолон, дексаметазон противопоказаны при тяжелых формах гипертонической болезни, болезни Идидно—Кушинга, беременности, недостаточности кровообращения III степени, остром эндокардите, психозах, нефрите, остеопорозе, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилисе, туберкулезе, тяжелых формах сахарного диабета.

С целью устранения или ослабления болевого симптома в полости рта и создания условий для нормального питания назначают полоскание полости рта 2 — 4% раствором новокаина, 1% спиртовым раствором (15 — 20 капель на полстакана воды), цитраля или смазывания очагов поражения 5 — 10% взвесью анестезина в масле не менее 3 раз в день за 10—15 минут до приема пищи.

Следует также подчеркнуть, что 0,5% раствор новокаина и 1% раствор цитраля (15 — 20 капель на полстакана воды) оказывают противовоспалительное и десенсибилизирующее действие.

При эрозивных и эрозивно-язвенных поражениях слизистой рта назначить полоскания слегка теплыми растворами перекиси водорода (3%), марганцевокислым калием (1:2000), фурациллина (1:5000) или лизоцима (1 белок куриного яйца на 0,5 л охлажденной кипяченой воды). Для ускорения эпителизации очагов поражения 2 раза в день накладываются марлевые салфетки, обильно увлажненные маслом облепихи, шиповника или 10% взвесью винилина. Продолжительность аппликации 10 минут.

Лечение больных агранулоцитозом медикаментозной этиологии, у которых имеет место язвенно-некротическое поражение слизистой оболочки рта и зева должно проводиться совместно с гематологом в условиях стационара. Для стимуляции лейкопоза назначают: внутримышечно по 2—5 мл 5% раствора нуклеиновокислого натрия, внутрь пентоксил по 0,2 — 0,3 г. на прием 3 раза в день (во время еды), преднизон или преднизолон по 20 мг 3 раза в сутки, переливание эритроцитарной массы и особенно лейкоцитарной взвеси. Для купирования геморрагических симптомов назначают витамин Р по 0,04 г в сочетании с аскорбиновой кислотой по 0,2 — 0,3 г 3 раза в день а также препараты кальция.

Местно систематически (не менее двух раз в день) после аппликации очагов поражения 5 — 10% взвесью анестезина в масле осторожно удаляется налет с зубов, некротические пленки. Затем назначают ванночки (3 — 4 раза в день) раствора фурациллина (1:5000), пенициллина (в 1 мл 20000 30000 МЕ). Для ускорения эпителизации язв назначают также аппликации из масла облепихи, шиповника или накладывают 5—10% взвесь метацила.

При всех формах медикаментозных стоматитов следует проводить санацию полости рта, так как наличие травматических факторов и очагов хронической инфекции всегда усугубляет их течение.

В первые посещения больного следует сгладить острые края зубов, корней, запломбировать зубы с неосложненными формами кариеса. При наличии пульпита или периодонтита оказать первую помощь, а после ослабления воспаления слизистой рта закончить их лечение.

При наличии пародонтоза дистрофически-воспалительной формы следует удалить, после предварительного обезболивания, мягкие зубные отложения, тщательно промыть патологические зубо-десневые карманы вначале теплым раствором 3% перекиси водорода, а затем марганцевокислого калия (1:2000) или фурациллином (1:5000).

Полная санация полости рта (удаление корней, зубов 3 — 4 степени подвижности, поддесневого зубного камня) во избежание обострения завершается после ликвидации острой фазы процесса.

Пользование зубными щетками и съемными протезами в острой фазе стоматита исключается.

Рациональная диета при лекарственных стоматитах имеет важное значение с одной стороны для ослабления сенсibilизации, а с другой — для повышения общей сопротивляемости организма и слизистой оболочки рта в частности.

Назначается щадящая диета, богатая белками и витаминами (овощные супы, манная каша, яйца всмятку, сметана, творог, молоко, кефир, полусладкие компоты, протертые овощи и фрукты, соки — морковный, черной смородины, настой шиповника, а также пивные дрожжи).

Таким образом существуют разнообразные, весьма эффективные методы лечения медикаментозных стоматитов. Умелое

и индивидуально подобранное сочетание средств общего и местного воздействия позволяет успешно лечить больных с данной патологией.

ПРОФИЛАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СТОМАТИТОВ

Профилактика аллергических медикаментозных стоматитов, как и других проявлений медикаментозной аллергии, приобретает исключительно важное значение. Она заключается в следующем:

Назначению лекарственных средств, особенно обладающих высокими аллергенными свойствами (антибиотики, сульфаниламиды, вакцины и сыворотки и др.) должно предшествовать тщательное выяснение аллергологического анамнеза на предмет их переносимости в прошлом и настоящем.

При указании в анамнезе на плохую или сомнительную переносимость лекарственных средств, которые предполагается применять у больного, необходимо выяснить состояние аллергической реактивности организма с помощью аллергологических проб (аппликационной или *In vitro* (ППН, РАЛ, РДВЛ и др.).

Применять антибиотики или сульфаниламиды в стоматологии местно следует только при острых инфекционных заболеваниях, после определения чувствительности микрофлоры, в оптимальных дозах, краткосрочными курсами (3 — 5 дней).

В процессе применения лекарственных средств необходимо тщательно контролировать и изучать не только их терапевтическую эффективность, но и возможные побочные реакции, в том числе аллергического генеза.

Своевременное и полное оздоровление полости рта снижает возможности сенсibilизации организма при приеме лекарственных средств *per os*.

Усиление санитарно-просветительной пропаганды среди населения о вреде самолечения, особенно антибиотиками, сульфаниламидами, жаропонижающими средствами.

Диспансеризация лиц, постоянно соприкасающихся с лекарственными препаратами в процессе их производства (рабочие химфармзаводов, витаминных препаратов) или применения (медицинские сестры, врачи, студенты медвузов и техникумов), а также больных медикаментозной аллергией.

22

Положение об аллергологическом кабинете стоматологической поликлиники

Необходимость организации аллергологического кабинета стоматологической поликлиники диктуется учащением аллергических заболеваний и состояний среди больных, обращающихся за стоматологической помощью, наличием специальных методов их диагностики и лечения.

Задачи аллергологического кабинета:

а) выявление, диагностика, с помощью специальных методов, и лечение аллергических заболеваний и состояний у больных, обращающихся за стоматологической помощью;

б) диспансеризация больных с аллергическими заболеваниями органов полости рта.

Штаты, оснащение и оборудование аллергологического кабинета

1. Штаты: врач-стоматолог и медицинская сестра, прошедшие специальную подготовку по практической аллергологии.

2. Помещение: две смежные комнаты (по 14—16 м²) — одна кабинет врача, вторая — процедурная. В кабинете врача должны быть:

1) мебель: письменный стол, 3 стула, кушетка, медицинский шкаф, лампа настольная, ширма;

2) набор медикаментов, необходимых для оказания неотложной помощи при острых аллергических состояниях: а) в ампулах — адреналин 0,1%, атропин 0,1%, глюкоза 40%, камфора 20%, кордиамин 25%, кофеин 20%, лобелии 1%[^] норадреналин 0,2%, димедрол 1%, супрастин 2%, преднизолон 3%, строфантин (1:1000), физиологический раствор, магnezия серно-кислая 25%, хлористый кальций 10%, эуфиллин 2,4%, эфедрин 5%;

б) во флаконах — пенициллиназа;

в) в таблетках — димедрол, нитроглицерин, преднизолон, супрастин, эфедрин, эуфиллин;

г) в каплях — кордиамин, настойка валерианы, нашатырный спирт.

В процедурной должны быть:

а) мебель: стол медицинский, передвижной медицинский столик, кушетка, 3 стула, ширмы;

б) набор аллергенов;

в) оборудование — холодильник для хранения аллергенов, стерилизаторы электрические, шприцы туберкулиновые и на 2,5; 10 и 20 мл, скарификаторы, стерильные шпатели, тонометр, термометры, бинты стерильные, вата стерильная, компрессная бумага, лейкопластырь, резиновые жгуты, кислородный баллон.

Организация работы и обязанности
работников кабинета

Направление в аллергологический кабинет на определенные дни и часы выдается больному лечащим врачом при подозрении на аллергическую природу заболевания или аллергическое состояние.

В день обследования больного медсестра кабинета истребует из регистратуры его амбулаторную карту, результаты лабораторных и др. исследований и передает врачу.

Врач аллергологического кабинета проводит углубленное обследование больных аллергическими заболеваниями (состояниями), руководит подбором и приготовлением индивидуальных аллергенов, постановкой аллергических проб, оценивает их результаты. При необходимости направляет больных на углубленное биохимическое и иммунологическое исследование в другие лаборатории, а также консультирует их у соответствующих специалистов. После установления диагноза назначает и проводит больному специфическую терапию. Неспецифическая десенсибилизирующая терапия, также как и другие методы лечения больных аллергическими заболеваниями, проводится амбулаторно лечащим врачом по рекомендации врача-аллерголога. Врач аллергологического кабинета берет на диспансерный учет -и лечение стоматологических больных с клинически выраженными проявлениями аллергии на слизистой оболочке рта к медикаментозным препаратам, химическим веществам и материалам, применяемым для пломбирования и протезирования зубов, с хроническим течением.

Медицинская сестра по назначению врача ставит кожные аллергологические пробы с различными аллергенами, производит взятие крови из вены для постановки аллергических реакций, инъекции и т. д., а также проводит тщательную обработку и стерилизацию шприцев и игл, осуществляет диспансерный учет и повторные вызовы больных.

КОНЦЕНТРАЦИЯ

лекарственных средств и материалов, наиболее часто применяемых для определения повышенной чувствительности при кожных пробах по капельному и компрессному методам у стоматологических больных.

Химические вещества, которые могут быть аллергенами	Капельная проба		Компрессная проба	
	концентрация	растворитель	концентрация	растворитель
Ампициллин	50%	Вода	50%	Вода
Анестезин	50%	→	1-5%	Лаволин
Анилиновые краски	50%	→	2%	Подсолн. масло
Барбитураты	50%	→	50%	→
Висмут и его соед.	химич. чистый	→	50%	→
Витамин В ₁	5-6%	Вода	5-6%	→
Витамин В ₁₂	500-600 мкг	→	100-1000 мкг	→
Гидрохинон	2%	76° этанол	50%	→
Дикаин	2-3%	Этанол	1-2%	→
Кокаин	0,5-2%	Этанол	0,5-2%	Лаволин
Косметические средства	химически чистые	→	химически чистые	→
Кофеин	1-2%	Вода	1-2%	Вода
Ментол	химически чистый	→	1-2%	Лаволин
Метилметакрилат	химически чистый	→	33-55%	Вода
Неомидин	химически чистый	→	50%	Вода
Никотиновая кислота	химически чистый	→	5-10%	→
Новокаин	2%	Вода	1-2%	→
Пенициллин	50%	Этанол	50%	→
Полтамидные смолы	химически чистые	→	50%	→
Резорцин	2-5%	Этанол	2-3%	Лаволин
Ртутные мази	2%	Вода	2%	→
Смола (ЭД, 5, 6 и др.)	50%	Ацетон	50%	Вода
Стрептомицин	50%	Вода	5-10%	Эмульсия
Сульфаниламиды	5-10%	Эмульсия	5-10%	→
Формалин (40% водный формальдегид)	50%	Этанол	1-5%	Вода
Хлорамин	1-2%	Вода	0,5-1%	Вода

21
801

Заполняется учреждением, применившим рекомендованный метод

Отрывной лист учета эффективности методов профилактики, диагностики и лечения. Направить в обл. (городской) отдел здравоохранения или Головной институт (ОНИИС).

1. Методические рекомендации «Диагностика и принципы лечения лекарственной аллергии в стоматологической практике».

2. Утверждены Бюро президиума Ученого медицинского совета МЗ УССР от 15.02.77 г. (протокол № 4) _____.

3. Кем и когда получены _____

4. Количество лечебно-профилактических учреждений, которые внедрили новые методы профилактики, диагностики и лечения, предложенные данным документом.

5. Формы внедрения (семинары, подготовка и переподготовка специалистов и т. д.), а также результаты внедрения метода (количество исследований за год и его эффективность) _____

6. Замечания и предложения (текст)

Подпись _____
(Должность, ф. и. о. лица, заполнившего лист)

БФ 08708. 14.ІІІ.1977 г. Полтава, обл. тип, № 2791. 6000.