

616.013.3

с. 28

СПЕЦИ —
ФИЧЕСКИЕ
РЕАКЦИИ
БОЛЬНЫХ
НА
ЛЕКАРСТВА

Е.Я. Северова

Е. Я. СЕВЕРОВА

Неспецифические
реакции больных
на лекарства

(Лекарственная болезнь)



Издательство «Медицина»

Москва — 1969

Б16.013.3

С 28

УДК 616-056.3-02:615

✓

✓ 74806

АДТИ
АХВ. RESURS MARKAZI
INV № 7394

БИБЛИОТЕКА
гос. МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА
г. Алма-Ата

РЕФЕРАТ

В основу настоящей работы положены клинические наблюдения (свыше 300 больных лекарственной аллергией) и анализ более 1500 работ отечественных и зарубежных авторов по данному вопросу. На основании этих данных сделан подробный анализ непосредственных и поздних осложнений лекарственного лечения, приведена основная симптоматика острых и замедленных форм лекарственной аллергии, рассмотрены клинические варианты болезни, вопросы ее ближайшего и отдаленного прогноза, связь с другими нозологическими формами, в частности с системными сосудистыми и ретикуло-эндотелиальными заболеваниями.

Особое внимание уделено описанию поражения внутренних органов при лекарственной болезни и их диагностике, а также описанию малозученных тяжелых затяжных форм болезни. Излагаются некоторые вопросы патогенеза лекарственной болезни. Приведены оригинальные микрофотограммы и схемы.

Работа рассчитана на клиницистов и практических врачей различных специальностей.

ВВЕДЕНИЕ

Осложнения лекарственной терапии всегда привлекали внимание врачей. Однако литературные сведения по этому вопросу, несмотря на значительную давность наблюдений, долгое время включали лишь описания отдельных случаев при почти полном отсутствии попыток обсуждения этих данных, выявления каких-либо общих закономерностей возникновения таких осложнений и теоретического обоснования.

Успешное применение в медицине препаратов мышьяка для лечения сифилиса (1910), новокаина и его дериватов для местной анестезии (1920), производных хинолина и акридина для лечения малярии (1926—1930), бактериостатических (сульфаниламиды, 1936) и антибактериальных (антибиотики, 1943) средств для лечения гнойных заболеваний, гормональных препаратов и др. сопровождалось одновременным значительным учащением случаев разнообразных побочных действий лекарств. Сведения по этому вопросу, накопленные врачами XX столетия, позволяют говорить в настоящее время о проблеме патологии активной терапии.

Патология активной терапии, помимо прямого токсического действия лекарств в связи с возникающими их передозировками, включает несколько основных групп нежелательных последствий лекарственного лечения (по Е. М. Тарееву).

1. Проявления собственно «побочного действия», помимо желаемого фармакологического эффекта, на различные органы и системы больного, например сухость слизистых оболочек и расширение зрачков при лечении атропином, раздражающее действие лекарств на месте введения и т. п.

2. Нежелательные последствия прямого фармакологического действия лекарств: а) реакции обострения инфекционного заболевания вследствие лизиса микробных тел или распада специфического воспалительного инфильтрата;

б) учащение рецидивов заболевания вследствие подавления медикаментозными средствами антигенного раздражения и недостатка иммунологической реактивности организма; в) утрата антибиотиками или химиотерапевтическими средствами свойства оказывать специфическое действие на микроба в результате развития устойчивости у бактерий к этим препаратам и даже «зависимости» от них; г) синдром аутоинфекции микробами-антагонистами.

3. Проявления индивидуальной непереносимости — неспецифической лекарственной болезни, связанной с повышенной чувствительностью отдельных лиц к препарату в результате сложной измененной реактивности их организма.

Вопрос о лекарственной аллергии вызывает особый интерес потому, что наметились реальные возможности объективного анализа индивидуальной чувствительности организма путем изучения гуморального (Pirquet), первнорефлекторного (И. П. Павлов) и эндокринного (Selye) механизмов опосредования воздействий внешней среды.

В последнее десятилетие в литературе получил признание термин «лекарственная болезнь», предложенный впервые в 1901 г. отечественным врачом Е. А. Аркиным. В отношении содержания этого понятия имеются разногласия. Albaugh (1953), А. Ф. Билибин и К. В. Бунин (1956), А. Л. Либов (1958) предлагают этим термином обозначать всю группу нежелательных последствий активной лекарственной терапии, т. е. считать лекарственную болезнь собирательным для ряда разнообразных состояний понятием. Е. М. Тареев (1955), как предлагал и сам Е. А. Аркин, относит к лекарственной болезни только неспецифические реакции, которые возникают в организме при действии лекарств. В этом же смысле данный термин употребляем и мы.

Лекарственная болезнь сейчас уже довольно четкое понятие, включающее в себя ряд синдромов, связанных с неспецифическими реакциями организма на различные медикаменты. В то же время изучение ее имеет некоторые особенности. Так, в отличие от диагностики многих других заболеваний в распознавании лекарственной болезни решающее значение имеет метод клинического анализа, в котором особое место занимает тщательно собранный и правильно оцененный анамнез. Применение морфологических критериев в диагностике этого заболевания очень ограничено, так как большая часть случаев ее протекает нетяжело, легко обратима и не дает материала для гистоло-

гического исследования. В случаях тяжелых, закончившихся смертью больных, форм при лекарственной непереносимости, как при любой другой аллергии, обнаруживаются морфологические изменения, характерные для неспецифических реакций соединительной ткани различной степени давности. Таким образом, в подобных случаях трактовка не только клинических, но и морфологических данных принадлежит клиницисту.

Следовательно, вопросы распознавания, а значит, и клинической симптоматиологии лекарственной болезни до настоящего времени продолжают оставаться актуальными как с точки зрения трудностей разграничения проявлений лекарственной непереносимости с симптомами основной, нередко тяжелой болезни, так и с точки зрения пропагандирования этих знаний среди широкого круга практических врачей.

Широкие массы врачей еще недостаточно знакомы с семиотикой и принципами распознавания неспецифических лекарственных осложнений. В руководствах по клинической медицине лекарственной болезни уделяется мало места, в текущей литературе сообщения о ней публикуются на правах казуистики. С неспецифическим действием лекарственных веществ обычно связывают только легкие и обратимые побочные проявления. Возможность тяжелых и продолжительных форм нередко вовсе не указывается. Тяжелые неспецифические проявления лекарственной аллергии практические врачи обычно ошибочно связывают с такими привычными патогенными факторами, как инфекция, интоксикация, травма. Между тем лекарственная болезнь — это состояние с известным, нередко простым этиологическим фактором и очень сложным патогенезом, не разработанным в деталях до последнего времени; при этом непатогенные в обычных условиях раздражители становятся причиной даже тяжелых заболеваний.

Изучение клиники лекарственной непереносимости в настоящее время ведется в направлении уточнения вопроса о глубине неспецифических поражений, об их роли в возникновении некоторых других патологических состояний, об их месте в клинической картине целого ряда уже известных болезней, таких, как коллагенозы, ретикулозы, лейкозы. Дискутируется вопрос о возможности перехода тяжелых форм лекарственной непереносимости в истинное системное заболевание крови или соединительной ткани. Изучение лекарственной аллергии в этом направлении по-

зволяет подойти к раскрытию патогенеза таких заболеваний, в происхождении которых фактору аллергии уделяется большое место.

Очень важным остается вопрос ранней диагностики неспецифической лекарственной болезни с целью проведения мероприятий, направленных на устранение дальнейшего действия патогенного фактора. Предлагавшиеся неоднократно различные иммунологические тесты в виде кожных и других провокационных проб различной модификации для широкого применения оказались не подходящими в силу своей недостаточно строгой специфичности и известной опасности для больного. Методики прямого обнаружения антител в сыворотке крови больных сложны, требуют длительного времени и, по-видимому, мало перспективны вследствие редкого выявления в циркулирующей крови известных в настоящее время типов антител. Последнее время разрабатываются методики обнаружения антител в клетках, главным образом крови и костного мозга. Однако все предложенные методы вследствие своей громоздкости имеют пока что академическое значение. Следовательно, основным для изучения лекарственной непереносимости пока что остается путь клинического анализа.

Экспериментальное изучение лекарственной болезни в настоящее время проводится все еще недостаточно в связи с трудностями воспроизведения лекарственной аллергии у экспериментальных животных. С целью изучения проявлений лекарственной непереносимости используются животные, имеющие высокую естественную чувствительность к некоторым препаратам. Основная задача, которую ставят перед собой исследователи, заключается в анализе механизмов высокой чувствительности организма к действию лекарств. Установление этих механизмов открывает пути для объективной рациональной патогенетической терапии побочных реакций, развивающихся при применении лекарств.

Раскрытию принципов патогенеза лекарственной болезни способствовали успехи иммунологии, в частности иммунологии простых химических соединений, к которым принадлежит значительная часть лекарственных препаратов. В учении об аллергии лекарственная идиосинкразия получила свое теоретическое обоснование, хотя многие положения этого учения еще нуждаются в дальнейшем уточнении. Тем не менее с этих позиций оказалось возможным

изучать патогенез и закономерности течения основных проявлений лекарственной непереносимости, а также наметить пути лечения и профилактики лекарственной болезни. В терапии ее большое место заняли антигистаминные препараты, гормоны гипофиза и коры надпочечников; в профилактике, помимо тщательного отбора больных для лечения, используется опыт специфической и неспецифической десенсибилизации.

На основании анализа литературных данных и собственных клинических наблюдений над 300 больными лекарственной болезнью нами сделана попытка выделить и более подробно осветить те из лекарственных поражений, которые связаны с процессами аллергии, и наметить пути их профилактики.

При анализе литературы мы по возможности полно старались представить отечественные данные. Из иностранной литературы использовались оригинальные работы, наиболее солидные обзоры и монографии. Многочисленные описания казуистических случаев привлекались по мере необходимости, главным образом при описании отдельных случаев.

Изложение данных литературы подчинено тем целям, которые мы ставили при написании отдельных разделов работы. В первой главе даны лишь необходимые сведения об этапах развития учения о лекарственной непереносимости.

Клинический материал монографии подобран так, чтобы можно было составить более полное представление об особенностях течения собственно лекарственной непереносимости. С этой целью, помимо подробного анализа собственных наблюдений в клинике, приведены сводные данные о 350 случаях лекарственной болезни, опубликованные в отечественной литературе. Такой подбор материала не позволял подсчитывать частоту возникновения лекарственной непереносимости и по этому вопросу мы воспользовались сводными данными из литературы.

Глава I

ОСНОВНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИСТОРИИ ВОПРОСА

Отдельные случаи необычной реакции на различные факторы внешней среды известны с глубокой древности. Наиболее часто это была необычная реакция на пищевые вещества или укусы насекомых. У врачей древности (Птолемей, II век) сложилось впечатление, что возникновение таких состояний обусловлено изменением соков организма — идиосинক্রазией (приведено по А. А. Богомольцу, 1935). В течение многих веков это представление о механизме необычного действия веществ почти не изменялось. Так, термин «идиосинক্রазия» с несколько иным содержанием сохраняет свое значение и до настоящего времени.

Факты необычного побочного действия лекарств обнаруживались врачами и больными, как правило, совершенно случайно и долгое время не были задачей специального исследования. Тем не менее основные клинические особенности лекарственной непереносимости подмечены уже в наблюдениях глубокой древности. Так, подчеркивалась независимость возникновения лекарственной болезни от токсичности и дозы лекарства; нередко самые безобидные вещества в минимальных дозах приводили к тяжелым последствиям. Были отмечены внезапность появления, бурный характер развития и некоторая периодичность возникновения реакций на то или иное лекарственное средство: то они развивались после каждого приема плохо переносимого лекарства, то лишь в определенные периоды. Однако большинство этих реакций были сравнительно легкими и в случаях прекращения лечения протекали благоприятно. В связи с малой активностью применявшихся медикаментов тяжелые осложнения с летальными исходами были редки настолько, что не вызывали особого беспокойства у врачей и чувства недоверия к лекарству у больных.

Представления о клинических проявлениях лекарственной идиосинক্রазии складывались из результатов обследования больных. Соответственно возможностям простого

осмотра долгое время привлекали внимание главным образом внешние проявления — кожные высыпания, отеки, приступы удушья, а также случаи внезапной смерти. Учение о лекарственных осложнениях в первую очередь развивалось как учение о лекарственных сыпях. Введение в клиническую практику препаратов ртути и брома, увеличив число случаев поражения кожи, повлекло за собой особенно тщательное описание их. С применением ипекакуаны в качестве отхаркивающего средства стали наблюдаться случаи одышки в виде приступов бронхиальной астмы и поноса (*asthma abdominale*). При использовании хинина для лечения малярии, помимо дерматита, наблюдалась гемоглинурийная лихорадка и геморрагическая пурпура, причем, несмотря на отсутствие специфических методик обследования и достаточных сведений о кроветворной системе, клинический анализ этих случаев позволял врачам правильно связывать подобные изменения с введением хинина, а не с самой малярией. По существу это были первые сведения о поражении крови при непереносимости лекарств.

Введение в медицинскую практику синтетических жаропонижающих средств и анальгетиков и применение систематической термометрии способствовало изучению парадоксальной лекарственной лихорадки. Возникавшие одновременно общее тяжелое состояние, бред, резчайшую слабость, одышку, нередко сыпь и пр. считали проявлениями собственно лихорадочного процесса. В дальнейшем было обращено внимание на поразительную особенность лекарственных реакций давать многообразие клинических проявлений как у одного и того же больного в различные периоды, так и у разных больных в ответ на введение одного и того же средства. Издавна делались попытки объяснить такое разнообразие осложнений.

В западной медицине, стоявшей на узко этиологических механистических позициях, наметилась тенденция переоценивать значение внешних факторов. Все многообразие лекарственных осложнений связывали с особенностями состава и химической структуры медикаментов. Так, избирательную локализацию процессов объясняли особым свойством химических веществ поражать те или иные органы или ткани — тропизмом. Механизм развития понимали с позиций прямого повреждающего действия — отравления, интоксикации. Изучение лекарственной идиосинкразии было ориентировано на учет препаратов, к которым возни-

кает лекарственная непереносимость, и тщательное описание ее клинических проявлений. При этом в связи с ограниченными по тому времени возможностями обследования больного изучались в основном доступные простому наблюдению проявления болезни, как уже говорилось, главным образом различные сыпи. Западная медицинская литература изобилует многочисленными сообщениями и обзорами о поражениях кожи, возникших в ответ на введение самых разнообразных лекарственных средств, причем эти поражения описаны вне связи одного с другим. Так, в 1841—1842 гг. Ricord указал на йодистые поражения папулезно-гипертрофического характера, а в 1855 г. Westmorelam подробно описал пузырьковые высыпания при лечении йодом. В 1894 г. Lewin в обзоре литературы о непереносимости различных лекарственных средств представил лишь формальный перечень лекарственных препаратов и осложнений, вызванных их применением, как теперь ясно, в основном аллергических, повторяющихся при каждом препарате.

В отечественной медицине, издавна стоявшей на самобытных физиологических позициях, возникновение лекарственной идиосинкразии связывалось с особенностями строения организма. Так, в 1816 г., обобщая сведения о лекарственной идиосинкразии, И. Е. Дядьковский писал, что «действие одного и того же вещества на наш организм может повести к столь различным последствиям, насколько различны могут быть состояния и природа организма».

В 1836 г. А. Филомафитский в своих лекциях делил идиосинкразию на три вида: а) антипатию, когда обыкновенные вещества действуют необыкновенно сильно, б) гетеропатию, когда наружные влияния находятся в противоположном к общему закону возбуждаемости несоответствующем отношении, и в) апатию, когда возбуждаемость не приводится в действие обыкновенными влияниями.

Однако сущность лекарственной идиосинкразии еще долгое время оставалась неразгаданной, так как в медицине отсутствовали какие-либо сведения о тех физиологических процессах, которые лежат в основе индивидуальной реакции больного на лекарство.

Еще в 1879 г. В. А. Манассеин в лекциях по общей терапии указывал, что идиосинкразией называется свойство некоторых людей в силу пока еще совершенно неизвестных нам причин реагировать на то или другое влияние иначе, чем реагирует на это влияние громадное большинство. Ле-

карства, обычно не вызывающие никаких сыпей (хлорид, салициловая кислота, атропин), у некоторых больных постоянно или по временам вызывают эритему, крапивницу, одышку. «Объяснить идиосинкразию мы не умеем, но нельзя, конечно, сомневаться, что она должна зависеть от каких-либо материальных изменений в строении или составе тех элементов, на которые действует данное вещество».

Ф. К. Гейслер (1888) в диссертации «К вопросу о выделении йода почками» писал: «...причину йодизма нужно считать не в накоплении лекарственных веществ в организме, а в особой идиосинкразии, обусловленной различным отношением симпатической нервной системы к йоду и его препаратам. Эта различная реакция нервной системы наблюдается не только у разных, но и у одного и того же субъекта в различные периоды. Последнее обстоятельство происходит, вероятно, оттого, что некоторые внутренние или внешние неблагоприятные условия делают нервную систему восприимчивее к данному лекарственному веществу». Избирательность локализации поражений отечественные врачи объясняли наличием в организме «слабого места» — *locus minoris resistentie*. В подтверждение этому приводили тот факт, что нередко медикаментозные повреждения локализовались в больном органе.

Физиологический подход к лекарственной идиосинкразии позволил отечественным врачам приблизиться к правильному пониманию ее сущности задолго до разработки теоретических обоснований процесса. Не случайно именно русским врачом Е. А. Аркиным в 1901 г. было сформулировано понятие о лекарственной болезни, полностью сохранившее свое значение, как это подчеркнуто Е. М. Тареевым, до настоящего времени. Сопоставляя данные о степени тяжести кожных и других поражений при непереносимости брома, Е. А. Аркин пришел к выводу, что все видимые клинические признаки бромизма представляют собой проявления единого процесса — болезни, которая обусловлена действием лекарственного вещества. Он считал, что «то, что описывается под названием лекарственных сыпей, представляет собой сложный, иногда опасный для жизни болезненный процесс — лекарственную болезнь». Подчеркивая неспецифическую природу этих изменений, Е. А. Аркин указывал, что все эти изменения подобны тем, которые вызывают в нашем теле живые организмы или продукты их жизнедеятельности.

С конца XIX века большое внимание было уделено осложнениям сывороточного лечения, которое в те времена получило широкое распространение. Как известно, в 1891 г. Richet впервые описал клинические проявления сывороточной болезни. Изучение ее механизмов имело важное значение для понимания сущности повышенной чувствительности к лекарственным средствам.

Было установлено, что если человеку или животному ввести парентерально некоторое количество чужеродной сыворотки и через 10—15 дней повторить инъекцию, то после повторного введения развиваются характерные явления в виде непосредственной реакции, названной анафилактическим шоком, или в виде более поздней, через 8—12 дней, реакции, названной сывороточной болезнью.

Клинически у людей сывороточный анафилактический шок проявляется чувством беспокойства, страха, покраснением и отеком лица и кожи, неприятными ощущениями на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, стеснением дыхания, сильной головной болью, рвотой, коллапсом и др. Эти явления могут быть выражены в различной степени и заканчиваться полным выздоровлением или, более редко, смертью.

Клиническая картина сывороточной болезни складывается из местных и общих симптомов. К местным проявлениям сывороточной болезни относятся болезненный отек, гиперемия и иногда некроз тканей на местах поражения, к общим — лихорадка, различные, иногда зудящие высыпания, отек лица и кожи, лимфаденопатия, артралгии, лейкопения, эозинофилия, ускорение РОЭ и более редко поражения различных внутренних органов. Интенсивность клинических проявлений сывороточной болезни очень разнообразна. В одних случаях отмечаются только местные проявления, в других — сывороточная болезнь протекает тяжело, с поражением внутренних органов и иногда заканчивается смертью в различные сроки. Поражение внутренних органов при этом может быть генерализованным или избирательным, местным, когда поражаются бронхи, легкие, желудочно-кишечный тракт, суставы, кожа, печень, нервная или сердечно-сосудистая система и т. п.

Возможность воспроизведения сывороточной анафилаксии у животных позволила изучить ее механизмы в эксперименте. Было установлено, что патогенное действие лечебных сывороток связано с наличием в них большого количества чужеродного белка, обладающего сильными

антигенными свойствами. При поступлении в организм антиген стимулировал образование антител. Повторное введение той же сыворотки приводило к развитию реакции антиген—антитело, которая и вызывала клинические проявления сывороточной или белковой аллергии. В основном в экспериментах на животных была детализирована морфология аллергических процессов.

Изучение белковой аллергии явилось важным звеном в разработке целого ряда вопросов. По известным причинам прежде всего аналогичные закономерности были вскрыты в инфекционной патологии, а позднее и в заболеваниях неинфекционной природы, в том числе лекарственной непереносимости.

С 1910 г. после введения Ehrlich препаратов трехвалентного мышьяка для систематического лечения сифилиса началось последовательное изучение патологии медикаментозной терапии. По существу осложнения мышьяковистой терапии сифилиса были первыми систематически разработанными и клинически изученными синдромами лекарственной болезни. Именно в то время было установлено, что осложнения лекарственной терапии не однородны по своему составу и могут быть разделены на: 1) токсические осложнения, возникающие при передозировках препаратов мышьяка, что имело место в первые годы лечения массивными дозами; 2) побочные проявления прямого фармакологического эффекта в виде массового спирохетолиза, клинически выражавшегося элементами рецидива основного заболевания; 3) изменения, не связанные с дозой препарата, а определяющиеся сроками лечения. Так, кроме анафилактического шока в его несмертельной (нитритонидный криз) и смертельной форме, была выделена классическая «эритема 9-го дня» Миллана. Позднее при этом синдроме были выявлены многообразные поражения различных внутренних органов. Например, помимо собственно токсического и специфического, был выделен лекарственный серозно-геморрагический энцефалит, помимо поражений печени вирусной (болезнь Боткина) и сифилитической природы, — очагово-некротические изменения ее паренхимы, связанные с проводимым лечением. Были систематизированы данные о поражении кожи и слизистых оболочек, выделены новые клинические синдромы в виде фиксированных эритем, заложены основы изучения реакций кровяной системы при поздних лекарственных синдромах. Сводные данные по этим вопросам послужили основой об-

зорных отечественных работ, таких, как «Клиника и патогенез нитритоидных кризов» (1940) М. А. Вейна, «Сальварсанные поражения кожи» (1941) А. Б. Вайнштейна и др. Кроме того, по материалам аутопсий впервые была начата разработка морфологии собственно лекарственной болезни, а также сделаны попытки статистической обработки данных о распространенности лекарственных осложнений. При этом были выявлены значительные расхождения данных о частоте различных побочных осложнений — от 4 до 50%, что отчасти зависело от несовершенства их регистрации, во многих статистиках осложнения сальварсанной терапии приводились без учета различий патогенеза.

При первоначальном изучении лекарственных осложнений, не связанных с передозировкой, причину их склонны были видеть преимущественно в нечистоте препарата или разводящих растворов. Однако, как оказалось впоследствии, любые чистые препараты, в том числе синтетические, способны вызывать явления непереносимости. Уже в ранних исследованиях были подмечены основные особенности относимых в эту группу состояний, а именно: неравнозначность первых и последующих инъекций патогенных препаратов, первых и повторных курсов их применения, избирательность, иногда очень тонкая, действия отдельных препаратов, возможность аналогичных побочных явлений при лечении сифилиса и другими препаратами (йод, хинин, осарсол и пр.), при применении которых, однако, подобные осложнения встречались реже, что, возможно, было связано с более редким использованием этих средств для систематического лечения. И хотя, казалось, при лекарственной непереносимости клинически были констатированы все основные особенности аллергического процесса, иммунная природа таких осложнений лекарственной терапии сифилиса только угадывалась, так как феномены аллергии в тот период связывались лишь с белковыми веществами.

Несмотря на отсутствие прямых доказательств аллергической природы нетоксических сальварсанных осложнений, в 1912 г. Ehrlich предложил кожные пробы для выявления больных, склонных к подобным осложнениям при назначении препаратов мышьяка. Впоследствии выяснилось, что ценность этих проб сомнительна, так как не всегда удавалось установить зависимость между силой кожной реакции и степенью чувствительности к сальварсану. Б. Н. Зильберман (1941) полагает, что кожные пробы должны приме-

няться только у больных, перенесших дерматит, для решения вопроса о возможности продолжения лечения.

Подробное изложение вопроса о побочном действии препаратов мышьяка содержится в монографии М. А. Розенблюма «Осложнения при лечении сифилиса» (1949).

В 30-х годах особое внимание привлекло учащение случаев агранулоцитоза. В 1931 г. Краске один из первых указал на связь агранулоцитоза с применением пирамидона. Plum (1937), сопоставляя число заболевших агранулоцитозом с количеством потребляемого пирамидона в Дании также пришел к выводу, что частота заболеваемости агранулоцитозом находится в прямой зависимости от потребления этого препарата.

Предположение об исключительно токсическом действии бензолного компонента молекулы пирамидона вскоре было оставлено в связи с разнообразием и во многих случаях очевидным несоответствием доз препарата и глубины поражений кроветворной системы, а также появлением сведений об аналогичных гематологических изменениях при применении других лекарств, не имеющих в своей формуле бензолного кольца.

Помимо того, были выявлены и другие особенности пирамидонового агранулоцитоза, характеризующие его как проявление повышенной чувствительности больных к препарату. Так, Madison и Squier (1934) подметили возможность провокации цитопении. Наблюдая 14 больных агранулоцитозом, развившимся после приема пирамидона, они обратили внимание на то, что у 2 из 6 выздоровевших после отмены препарата в дальнейшем при однократном приеме небольшой дозы пирамидона наступил рецидив с быстрым и глубоким падением количества гранулоцитов.

Через 2 года Dameshek и Colmes (1936), располагавшие данными наблюдений над 200 больными агранулоцитозом, возникшим в связи с приемом пирамидона, получили положительные кожные реакции на смесь сыворотки с пирамидоном и тем доказали гаптенную природу пирамидонового антигена.

В последующем Möeschlin с сотрудниками (1952—1956) показали, что в сыворотке крови больных пирамидоном и некоторыми другими лекарственными агранулоцитозами появляются антитела, которые в присутствии лекарственного препарата вызывают лизис лейкоцитов. Эти антитела с сывороткой пассивно могут быть перенесены другому больному и вызвать у него кратковременную лейкопению.

В дальнейшем существование сывороточных антилейкоцитарных противотел было подтверждено и другими исследователями, причем удалось получить антитела не только к циркулирующим в крови лейкоцитам, но и к клеткам миелоидного ростка костного мозга.

Наличие иммунологических механизмов доказано и при других лекарственных гематологических синдромах. Так, Harris (1956) получил положительные прямую и непрямую антиглобулиновые реакции с эритроцитами больного, имеющего повышенную чувствительность к фиадину. Положительные результаты серологических тестов получили также Muirhead, Halden, Groves (1958) при сенсibilизации к хинину и фенацетину, Freedman, Bagg, Brody (1956), Bolton (1956) при повышенной чувствительности к хинидину и т. д.

Askoyd (1949—1957) проведены иммунологические исследования при медикаментозных тромбоцитопенических состояниях. Он показал, что в крови людей с повышенной чувствительностью к седормиду и некоторым другим лекарствам появляются специфические антитела. При последующем введении этих препаратов циркулирующие в крови антитела связываются с лекарством — антигеном, фиксирующимся на поверхности тромбоцитов, что и приводит к разрушению последних.

Исследованиями последующих лет серологически доказана иммунная природа лекарственных тромбоцитопений, возникающих при приеме хинина, хинидина, сульфаниламидов и ряда других препаратов.

Таким образом, в настоящее время общепризнано, что, помимо прямого повреждающего клетки крови действия лекарств или продуктов их превращения, существует иммунный механизм возникновения цитопений. Цитопенические реакции крови, наблюдающиеся при первом применении медикаментов, представляют собой реакции типа парааллергии или неспецифической аллергии. В зависимости от степени реакции наблюдается угнетение либо элементов только одного ряда (чистые агранулоцитозы, тромбоцитопении и пр.), либо сочетания их (например, агранулоцитоз с мегакариоцитопенией при геморрагической алейкии), либо всех форменных элементов крови (панцитопении). Патологическому воздействию могут подвергаться как элементы периферической крови (Walbach, 1932), так и клетки костного мозга (Bock, 1935; Roberts и Kracke, 1930). И хотя во многих случаях лекарственных гематологических

реакций, выявленных методом клинического анализа, не проводилось специальных серологических исследований в полном объеме с целью обнаружения антител, весьма вероятно, что в основе большинства из них лежат иммунные механизмы.

В дальнейшем была доказана иммунная природа ряда других синдромов непереносимости лекарств, в первую очередь непереносимости сульфаниламидов и антибиотиков.

Сульфаниламид (стрептоцид) и его производные были экспериментально апробированы и введены во врачебную практику в 1935—1936 гг. Эффективность лечения ими стрептококковых заболеваний способствовала тому, что эта группа средств быстро завоевала популярность среди врачей и больных. Но уже вскоре после введения этих лекарственных препаратов появились и стали очень быстро накапливаться сведения об их различных побочных действиях. В первых сообщениях упоминались лишь отдельные наблюдения различного рода высыпаний (Г. А. Ивановский и Л. М. Проталинская, 1936; Goodman и Levy, 1937; Menville и Archinard, 1937; Rogers, 1938, и др.), затем довольно быстро появились сведения о всевозможных других клинических проявлениях побочного действия сульфаниламидов. В связи с плохой растворимостью этих препаратов и применением их преимущественно в виде порошков и таблеток особенно типичными для них оказались поздние лекарственные реакции в виде лихорадки (Hageman и Blake, 1937; Gollager, 1939), гемолитической анемии (Harvey и Japneway, 1937), анемии и агранулоцитоза (Jennings и Soutwell-Sander, 1937; Rosental и Fogel, 1939), поражения глаз (Vucu, 1937), печени, почек, помимо сульфаниламидной кристаллурии (Black-Schaffer, 1942, и др.), нервной системы (Müller, 1945) и др.

Представления о клинических проявлениях лекарственной непереносимости были значительно расширены. Анализируя литературный материал, Alexander (1955) пришел к совершенно справедливому выводу, что основная часть клинических данных о лекарственной непереносимости получена в результате применения сульфаниламидов.

Как оказалось, по клинической картине и течению с наличием инкубационного периода, лихорадки, кожных высыпаний, изменений крови, лимфаденопатии, артралгий и других более редких проявлений непереносимости сульфаниламидов очень сходна с сывороточной болезнью (Long-

соре, 1945). Это сходство подтверждалось и данными морфологических исследований погибших в периоды лекарственной непереносимости больных. Случаи тяжелых, угрожающих жизни или смертельных осложнений при применении сульфаниламидов касались не столько анафилактического шока, менее характерного для сульфаниламидной непереносимости, как главным образом тяжелых затяжных форм лекарственной болезни, отличавшихся большим полиморфизмом клинических проявлений и напоминавших системные процессы. Как было выяснено, морфологическую основу подобных состояний составляли тяжелые поражения сосудов типа узелкового периартериита (Lichtenstein и Fox, 1946; Gelfand и Aronoff, 1948), свойственные и собственно сывороточной болезни (Rich, 1942). Аналогичные изменения были найдены и при непереносимости препаратов йода, а также ряда других лекарств. Возник вопрос об идентичности сосудистых изменений при непереносимости сульфаниламидов и собственно узелковом периартериите. К тому же было отмечено увеличение числа случаев узелкового периартериита после внедрения сульфаниламидов в широкую медицинскую практику.

С 1943 г. в лечебных целях стал использоваться пенициллин, а затем и другие антибиотики.

Ряд факторов способствовал быстрому выявлению большого числа различных, в том числе аллергических, осложнений, вызванных применением антибиотиков, особенно пенициллина. К этим факторам можно отнести большую эффективность антибиотиков при многих инфекционных заболеваниях и в связи с этим их широкое распространение, сравнительно малую токсичность, особенно первых представителей этой группы лекарств, позволяющую применять их длительно и в очень больших дозах, хорошую растворимость препаратов, дающую возможность использовать разнообразные парентеральные пути введения (ингаляционный, внутривенный, интратекальный и др.), необходимость дробного в течение суток введения и получение препаратов замедленного действия (депопрепаратов), создающие условия для суммации раздражителя, необходимость повторных курсов лечения, воспроизводящих условия сенсibilизации, и пр. Можно полагать, что быстрому накоплению сведений о побочном действии антибиотиков способствовали предшествующие многочисленные и разносторонние исследования непереносимости различных лекарств, особенно препаратов мышьяка и сульфаниламидов,

и изучение иммунологических свойств простых химических соединений.

В результате в течение сравнительно короткого времени появилось и растет с каждым днем число сообщений об осложнениях, возникающих при применении пенициллина и других антибиотиков. Систематическое описание и анализ этих осложнений в ряде обзоров (Brown, 1948; Kern и Wimberly, 1953; А. Я. Пытель, 1955; И. А. Кассирский с сотр., 1956, и др.) и монографий (А. Л. Либов, 1958; В. А. Шорин, 1958; У. А. Аскарлов, 1959; Х. Х. Плanelьес и А. М. Харитонова, 1960) позволяют опустить подробное последовательное изложение всех известных по этому вопросу фактических данных и дают возможность остановиться лишь на тех особенностях, которые внесло с собой изучение непереносимости антибиотиков.

По данным уже первых исследований отмечается значительная частота реакций непереносимости при применении пенициллина—от 14% при обычном классическом введении (Keefe с сотр., 1943) до 60,5% при использовании препаратов пролонгированного действия (Cognia с сотр., 1945). Отмечено большое разнообразие клинических проявлений—от эфемерных сыпей, всевозможных дерматитов до многочисленных висцеральных поражений и тяжелых гематологических синдромов. Обратила на себя внимание тяжесть течения непереносимости антибиотиков и значительная смертность от анафилактического шока, эксфолиативного дерматита и других висцеральных проявлений болезни. С внедрением в лечебную практику антибиотиков еще более отчетливо стали выявляться тяжелые полисиндромные состояния как исход анафилактического шока или лекарственной болезни сывороточного типа. Эти формы по клиническим проявлениям отличались большим полиморфизмом и протекали или как системные заболевания типа коллагенозов, или как патология активной мезенхимы—ретикулозы. Близость подобных проявлений лекарственной болезни и системных заболеваний подтверждается данными иммунохимических исследований с обнаружением гипергамма-глобулинемии, антител, феномена LE-клеток и др. при непереносимости медикаментов.

Связь подобных состояний с приемом антибиотиков или некоторых других активных лекарств подтверждалась возможностью обратного развития патологических признаков после прекращения лечения. В случае продолжения применения препаратов лекарственная непереносимость при-

обретала прогрессирующее течение и приводила больных к гибели. На секции находили изменения в виде дезорганизации соединительной ткани с очагами некрозов, фибриноидную дегенерацию стенок сосудов, гранулематозные образования в различных органах, плазматическую дегенерацию элементов ретикуло-эндотелиальной системы, свойственные истинным коллагенозам и ретикулозам. Однако обратное развитие процесса после отмены подозреваемых в плохой переносимости препаратов послужило поводом для сомнений в отношении идентичности этих состояний истинным тяжелым системным заболеваниям, отличительной особенностью которых, по мнению большинства авторов, считается их необратимое прогрессирующее течение. Длительное полициклическое течение после коротких курсов лечения, иногда даже после однократного ведения препарата, дает повод некоторым авторам считать, что антибиотики только способствуют выявлению уже существующей, но ранее не распознанной коллагеновой болезни.

В настоящее время изучение лекарственной непереносимости и направлено на уточнение ее связи с системными заболеваниями соединительной ткани или ретикуло-эндотелиальной системы.

Таким образом, широкое применение сульфаниламидов и антибиотиков, обладающих сенсibiliзирующими организм свойствами, способствовало более глубокому и детальному изучению природы аллергической группы осложненной лекарственной терапии.

В то же время в медицине продолжали накапливаться клинические данные об аналогичном действии уже известных и вводимых вновь реже применяющихся или менее активных лекарственных средств, например новокаина и его производных, барбитуратов, витаминов и пр. Фактические данные об этом подытожены в ряде работ последнего времени (Albahary, 1953; Alexander, 1953; Meyler и Pick, 1962, и др.). Идентичность проявлений лекарственной непереносимости при воздействии самых разнообразных по химическому составу средств и различные клинические выражения заболевания при применении одного и того же препарата, независимость развития синдромов от дозы и способа введения лекарств исключают токсическую или иную специфическую природу лекарственной непереносимости. Имеется достаточно оснований полагать, что основой патогенеза лекарственной болезни являются иммунные механизмы.

Современные представления о патогенезе лекарственной болезни

В основе современной концепции лекарственной болезни лежит учение об аллергии. Под аллергией в настоящее время понимают измененную индивидуальную реакцию организма на действие специфического вещества, возникающую в результате предшествующего контакта с ним (Pirquet, 1906), параспецифическим путем (Moro и Keller, 1935) или вследствие наследственной высокой чувствительности организма — идиосинкразии, или атопии (Cooke, 1935).

Основным условием проявления аллергической реакции организма является способность того или иного вещества действовать по типу антигена. Это действие, как правило, сопровождается накоплением в клетках организма антител, биологически активных веществ из группы, как полагают, гамма-глобулинов, способных вступать в реакцию с антигеном. По мнению многих авторов, реакция антиген — антитело и составляет патофизиологическую основу аллергического процесса. В то же время, как показали многочисленные исследования отечественных авторов, механизм аллергических реакций не может быть сведен только к образованию антител, так как прямой зависимости между количеством антител и степенью выраженности аллергических реакций обычно нет. Возникновение этих реакций, степень тяжести и особенности аллергического процесса в конечном счете определяются состоянием реактивности организма, зависящей от многих причин, в том числе от состояния перворефлекторной (А. Д. Сперанский) и эндокринной (Selye) систем, от физико-химических свойств крови и др. Накопление специфических антител при этом — лишь одно из проявлений сенсibilизации. В последнее время значение невротрофического компонента в механизмах развития аллергических реакций особенно подчеркивает С. М. Павленко (1963).

Интимный механизм аллергических реакций, по данным А. Д. Адо (1959), складывается по крайней мере из трех стадий.

В первую, иммунологическую, стадию на территории клеток «шоковых» органов происходит реакция антиген — антитело. Эта реакция специфична и вызывается только введенным специфическим антигеном.

Во второй, патохимической, стадии в результате образования комплекса антиген — антитело в тканях, богатых

тучными клетками (сосуды, кожа, рыхлая соединительная ткань, серозные и синовиальные оболочки), происходит бурное освобождение биологически активных веществ типа медиаторов (М-вещества) (Riley, 1955) — гистамина, гепарина, серотонина, брадикинина, медленно действующего фактора Фельберга и др. В настоящее время известно до 12 различных М-веществ, определяющихся в крови и тканях животных при аллергических реакциях.

В третью, патофизиологическую, стадию реализуется патогенное действие продуктов реакции антиген — антитело (М-веществ) на различные ткани-эффекторы (нервную систему, гладкую мускулатуру сосудов, бронхов и т. п.). Вторая и третья стадии процесса неспецифичны и возникают при воздействии любого раздражителя-антигена.

Поэтому в узком смысле слова, по определению Ш. Д. Мошковского (1947), аллергическая реакция представляет собой ответ организма на действие М-веществ, возникающих при взаимодействии антигена с антителом на территории клеток определенных органов. Этим в значительной степени объясняется стереотипность ответных реакций при воздействии самых различных веществ-аллергенов.

Аллергия может быть местной или общей. Проявлением местной повышенной чувствительности сенсibilизированного организма является гиперергическое воспаление (Rössle, 1932—1933), развивающееся в месте воздействия аллергена.

Общая повышенная чувствительность обычно выражается анафилактическим шоком (Portier, Richet, 1902), возникающим при хорошей резорбции того же аллергена, например при внутрибрюшинном или внутривенном его введении.

При наличии двух крайних вариантов клиническая картина аллергической реакции в каждом отдельном случае отличается очень большим разнообразием в зависимости от степени участия каждого из этих компонентов, что в конечном счете определяется состоянием организма. А. М. Безредка (1925), А. Д. Сперанский (1933—1935) и др. доказали большую роль состояния тканей зоны введения антигена-раздражителя в развитии и степени выраженности аллергического процесса. А. М. Безредка в своих классических опытах доказал важное значение состояния центральных отделов нервной системы в осуществлении реак-

ций аллергии. В клинике хорошо известен факт предупреждающего действия нейротропных препаратов (морфин, пантопон) и некоторых других средств по отношению к посттрансфузионным реакциям. Помимо того, при лекарственной непереносимости у отдельного больного известны периоды как высокой чувствительности, так и полной невосприимчивости к препарату-аллергену. С точки зрения физиологических представлений это дает основание предполагать фазовый характер течения аллергических состояний, возможно, как отражение динамики нервных процессов, составляющих одну из основ таких реакций.

О непосредственных причинах развития то местного, то общего аллергического процесса почти ничего неизвестно. Полагают, что одним из выражений реактивного взаимодействия тканей организма и антигена-раздражителя является неодинаковый «тропизм» последнего к различным тканям в каждом отдельном случае (А. Д. Адо, 1947). Этим, по-видимому, объясняется разнообразие лекарственных аллергических реакций у одного и того же больного при повторных контактах с препаратом-аллергеном.

Попытки применения теории аллергии для объяснения лекарственной непереносимости отмечались уже в первые годы создания этого учения (Pirquet, 1906). Так, отечественный врач-невропатолог Г. А. Ивашенцев в 1911 г. на основании клинического сходства подчеркивал анафилактическую природу нитритоидных кризов, возникающих при парентеральном введении мышьяковистых препаратов. Л. С. Розенталь в 1913 г. распространял учение об аллергии на целый ряд клинических процессов, в том числе на пищевую и лекарственную идиосинкразию.

Huff в 1919 г. собрал в литературе несколько сообщений о местном аллергическом действии некоторых лекарственных веществ (атоксил, салицилаты, препараты мышьяка). А. М. Безредка в 1928 г. включал в понятие аллергии явления идиосинкразии к простым химическим веществам. Однако теоретическое обоснование этого положения долгое время тормозилось представлением об обязательной белковой (макромолекулярной) природе антигена, выдвинутом основоположниками учения об аллергии.

Предпосылкой для современной трактовки патогенеза лекарственной непереносимости явились работы Obermayer и Pick (1906), Landsteiner и его сотрудников (1930—

1935). Они доказали, что многие простые химические вещества, в том числе лекарства, будучи введены в молекулу белка, оказывают антигенное действие на животный организм. Антигены такого типа получили название комплексных. Было показано, что специфичность комплексного антигена определяется не всей его молекулой, а только тем химическим радикалом, который введен в нее искусственно.

Как теперь известно, иммунологическая специфичность свойственна практически каждому веществу независимо от его природы, поэтому количество антигенов по разнообразию их специфичности безгранично (В. С. Гостев, 1959).

В настоящее время твердо установлено, что белковые компоненты различных тканей и сыворотки крови обладают значительно выраженной способностью фиксировать различные вещества, входящие в состав самой сыворотки или временно находящиеся в крови и тканях после их искусственного введения (Benhold, 1932). Этот факт имеет очень большое значение для понимания известной из клинического опыта возможности развития сенсбилизации к лекарственным веществам.

Систематическое поступление, тем более парентеральное, лекарств в организм сопровождается образованием комплексных антигенов. Лекарства, подобно другим химическим соединениям, детерминируют антигенные свойства получаемых комплексов; малейшие изменения в молекулярном строении препарата ведут к изменению антигенных свойств полученных соединений. В результате оказывается, что близкие по строению лекарственные вещества действуют не всегда одинаково с точки зрения реакций высокой чувствительности. Хорошо известно, что нередко повышенная чувствительность развивается избирательно лишь к одному препарату из одной группы лекарств.

Установлено, что различные лекарственные средства в разной степени обладают способностью сенсбилизировать организм в зависимости от величины и формулы их молекулы и способности связываться с белками организма. Так, было установлено, что высокими антигенными свойствами обладают некоторые соединения, в основе которых лежит бензольное кольцо с присоединенными к нему NH_2 -группой или атомом хлора. Как известно, именно к этой группе веществ относятся такие высокоаллергенные пре-

параты, как сульфаниламиды, новокаин, ПАСК. Другой аналогичной группой соединений являются препараты пиримидина, например метилтиоурацил, бутадиион и пр.

В настоящее время установлено, что в некоторых случаях промежуточные продукты метаболизма ряда химических веществ обладают большей способностью связываться с белками, чем исходные химические структуры. Поэтому возможна сенсibilизация не к самому препарату, а к промежуточным продуктам его обмена. Этот факт, по-видимому, лежит в основе так называемой перекрестной сенсibilизации. Примером могут служить медикаменты, в процессе метаболизма которых образуются высокоактивные хиноиновые или фенотиазиновые соединения (аминазин и др.). Присоединяясь к различным аминокислотам и белкам, они образуют компоненты большого молекулярного веса и превращаются в полноценные антигены (R. Mauger, 1949).

В настоящее время имеются предположения о наличии не только белковых, но также полисахаридных и липоидных комплексных антигенов.

Появление в организме антигена сопровождается выработкой антител. Возникшие специфические антитела к определенным химическим структурным частям сложных молекул в дальнейшем способны реагировать с этими группировками независимо от того, с каким белковым носителем они будут связаны. Материальная основа специфичности антител остается пока неразгаданной.

Антитела, как теперь доказано, имеют клеточное происхождение. Работами многих авторов четко показано образование антител ретикулярными клетками лимфатических узлов. Важная роль в образовании антител отводится плазматическим клеткам, основная функция которых, по современным представлениям, заключается в синтезе глобулинов. Степень активности синтеза антител, как это показано цитохимически, отображается в так называемой плазматитарной реакции тех или иных тканей. При этом различают фазу образования антител и фазу их поступления в кровотоки. Появление антител в крови соответствует второй фазе иммуногенеза. Это позволяет понимать сущность тех аллергических состояний, при которых антител в сыворотке крови не бывает.

В 1952 г. Ishikawa экспериментально вызвал образование антител в ответ на введение некоторых лекарственных

веществ. Ему удалось сенсибилизировать кроликов к солициловому натрию и аспирину даже без предварительного присоединения этих препаратов к белку.

В настоящее время также доказана возможность образования аутоантител к клеткам организма, пораженным лекарством первично или в порядке реакции антиген — антитело. Так представляют патогенез гемолитической анемии, когда на поверхности эритроцита сорбируется то или иное лекарственное вещество и превращает его в антиген. Образующиеся при этом антитела в дальнейшем способны реагировать не только с нагруженными лекарством, но и с нормальными эритроцитами и повреждать их. Лекарственная аутоиммунизация является важным патогенетическим фактором при ряде патологических состояний — аутоиммунных цитопениях (гемолитическая анемия, хроническая гранулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура), коллагеновых заболеваниях, амилоидозе и др. В отдельных случаях лекарственная аутоиммунизация протекает как сложная цепная реакция, захватывающая и нарушающая многие физиологические механизмы. В этих случаях процесс аутоиммунизации, раз начавшись, может происходить затем непрерывно. Так, возникнув при каком-либо остром патологическом процессе, аутоиммунные механизмы могут перевести его в хроническое состояние, когда появившиеся аутоантитела, реагируя с собственными клетками или тканями организма, против которых они направлены, повреждают их и вызывают появление новых порций антигена. В ответ на новые антигенные импульсы в продуцирующей антитела системе организма снова происходит образование аутоантител, повреждающих ткани и т. д.

Таким образом, в настоящее время хорошо известно, что под влиянием лекарств может происходить специфическая иммунологическая перестройка организма, которая регистрируется с помощью серологических показателей, например методом пассивного переноса антител (реакция Прауснитца—Кюстнера), кожными аллергическими пробами, реакцией агглютинации с эритроцитами, покрытыми слоем лекарств, реакцией диффузной преципитации в геле и др. Однако в силу клеточной локализации антител эти показатели не всегда бывают положительными. Такой перестройке организма способствуют перерывы в лечении, повторные курсы терапии одними и теми же средствами и пр.

Работами Moore и Reed показано, что нормальная иммунизация представляет собой двухфазный процесс. В первую фазу ретикуло-эндотелиальные клетки образуют фиксированные клеточные антитела, что обычно наблюдается при аллергических реакциях замедленного типа. Во вторую фазу происходит трансформация таких антителообразующих клеток в плазматические, при этом освобождается большое количество антител, которые обычно появляются в плазме в виде гамма-глобулинов и могут быть выявлены в сыворотке крови.

В зависимости от наличия или отсутствия антител в сыворотке сенсibilизированного индивидуума различают два главных типа аллергических реакций (Swinford, 1937; А. Д. Адо, 1948; Hampton, 1949; Lawrence, 1959). Аллергические реакции, при которых в сыворотке крови обнаруживаются циркулирующие антитела, выделены в категорию «быстрых», «ранних» реакций (реакции «немедленного типа»). Аллергические реакции, при которых отсутствуют определяемые тем или иным способом антитела, специфичные к данному антигену, названы реакциями «замедленного», или «туберкулинового», типа (тип «клеточной гиперчувствительности») (по Gell, 1959).

Аллергические реакции эритематозного типа имеют очень широкое распространение; именно при таких состояниях нередко наблюдают и наследственное предрасположение к развитию сенсibilизации (атопическая аллергия).

Этот тип аллергических реакций в классической форме наблюдается также при лекарственной непереносимости, сопровождающейся сенсibilизацией кожи. Сывороточные антитела, вызывающие эти реакции, носят название «волдырных» и «эритематозных» антител, или «реагинов». Они разрушаются при 56° , не преципитируются антигеном *in vitro*, а соединяются с ним лишь в клетках организма чувствительного животного. При введении этих антител с сывороткой в кожу они длительно сохраняются в ограниченных участках. Реагины выделяются из фракций α_2 , β - и γ -глобулинов. Некоторое представление об их количественном содержании в сыворотке дает реакция пассивного переноса антител в кожу несенсibilизированного субъекта (реакция Прауснитца — Кюстнера).

Местная гистологическая картина воспаления при аллергических реакциях немедленного типа характеризуется быстро развивающимся отеком, расширением сосудов,

скоплением лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов) в очаге поражения и местной тканевой эозинофилией. Последнюю объясняют участием эозинофилов в адсорбировании гистаминовых продуктов (И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев).

Аллергическая реакция анафилактического типа является единственным искусственно воспроизводимым аллергическим процессом, встречающимся у лабораторных животных и иногда у человека (при неосторожном применении лечебных сывороток). Этот процесс представляет собой резко усиленную нормальную иммунную реакцию на парентеральное введение растворимого чужеродного антигена и обусловлен наличием термостабильных, преципитирующих в присутствии антигена и передающихся пассивно «повреждающих» (или «агрессивных») антител.

Присоединение повреждающих антител к клеткам той или иной другой ткани вызывает их повреждение, лизис, коагуляцию и пр. С воздействием этих антител связывают дезорганизацию соединительной ткани.

Следует отметить существование третьей группы антител, носящих название «защитных», «блокирующих» или «ингибирующих». Они названы блокирующими потому, что, соединяясь со специфическим антигеном, нейтрализуют (блокируют) его активность, препятствуют соединению с реакинами (или повреждающими антителами) и в результате подавляют или тормозят развитие аллергической реакции. Блокирующие антитела термостабильны, специфичны, в процессе иммунизации быстро исчезают из крови. Почти ничего неизвестно в отношении механизма, благодаря которому эти антитела успешно конкурируют с реакинами при их взаимодействии с антигенами.

Блокирующие антитела возникают в ответ на инъекцию антигена и обуславливают развитие иммунитета. Искусным подбором дозы антигена объясняется, по-видимому, успех лечения дробными инъекциями аллергенов (специфическая десенсибилизация).

Значительно меньше изучены аллергические реакции замедленного, или туберкулинового, типа, возникновение которых, как полагают, обусловлено клеточной сенсibilизацией. Реакции замедленного типа не передаются через сыворотку, но могут быть пассивно переданы клетками, например отмытыми лимфоцитами.

По мнению Lawtence (1959), ближайший механизм реакции замедленного типа сводится к образованию в клетках

комплекса антиген — антитело. В дальнейшем в результате гибели части sensibilizированных клеток комплекс антиген — антитело диссоциирует и выделяет в кровь свободный диссоциированный антиген, который поражает новые чувствительные к нему клетки. При этом нечувствительные клетки могут поглощать не только антиген, но и особый передаточный фактор («клеточное антитело»), становясь в свою очередь sensibilizированными и, таким образом, подготовленными к продолжению этой непрерывной, своего рода «цепной» аллергической реакции. Этот процесс происходит до тех пор, пока из организма не будет удален антиген.

Помимо аллергических реакций замедленного типа, связанных с бактериальной, вирусной, грибковой и спирохетной инфекцией, такие реакции наблюдаются и как результат sensibilizации к растительным и некоторым простым химическим веществам, например бериллию (Lawtence), медикаментам.

Тканевой локализации реакции антиген — антитело свойственна определенная гистологическая картина. Наиболее важным ее элементом является скопление в поражаемой ткани мононуклеаров, обычно определяемых как «недифференцированные мезенхимные клетки», сходные с гистиоцитами. Указанные клетки скапливаются вокруг антигена, образуя так называемые периваскулярные островки, затем набухают, пролиферируют и частью погибают.

Деление аллергических реакций на две группы имеет несколько условный характер. В клинических условиях это разграничение провести не всегда легко, так как нередко у больного, страдающего аллергическим заболеванием, бывают налицо и признаки клеточной sensibilizации, и циркулирующие в сыворотке антитела; поэтому обычно говорят о преобладании аллергических реакций того или иного типа.

При лекарственной непереносимости, как правило, имеют значение оба вида аллергических реакций. Реакции волдырного типа, как уже говорилось, соответствуют лекарственным реакциям быстрого типа (бронхиальная астма, отек Квинке, крапивница). При внутривенном введении диагностических доз специфического препарата — аллергена — наблюдается быстрое развитие (иногда через несколько минут) волдыря и эритемы.

При безволдырном типе (тип замедленной реакции) развития лекарственной непереносимости при внутривен-

ной пробе через 12—24—48 часов образуется продолжительно существующая гранулема.

В обоих случаях возможна специфическая десенсибилизация. Но если в первом случае десенсибилизация связана с образованием избытка блокирующих антител, то механизм десенсибилизации при замедленном типе иной и объясняется постепенным насыщением фиксированных (в тканях) антител малыми дозами антигена (Swineford).

Таким образом, при наличии предварительной сенсibilизации организма последующий контакт его с антигеном может уже с самого начала вызвать аллергическую реакцию, иногда локализованную в месте введения препарата (Я. Л. Рапопорт, 1935). В других случаях, в частности при длительном применении различных лекарственных веществ, аллергические или парааллергические изменения реактивности организма возникают на протяжении курса лечения. При этом в одних случаях аллергический процесс разворачивается в короткий промежуток времени, в то время как в других иммунологическая реакция требует для своего развития и завершения длительного периода. Так, наиболее часто проявления лекарственной аллергии обнаруживаются на 9—11-й день лечения (эритема 9-го дня).

Разрешающая доза вещества, вызывающая клинически картину собственно лекарственной болезни, может быть сколь угодно мала вне соответствия с тяжестью вызываемых ею явлений. Так, хорошо известно, что смертельный анафилактический шок может наступить от введения ничтожных количеств препарата-аллергена.

Учитывая непосредственную связь аллергических реакций с защитными иммунными процессами, полагают, что практически у каждого человека при определенной дозировке и продолжительности экспозиции можно получить хотя бы легкие признаки повышенной чувствительности к любому препарату. Можно думать, что лишь редкие лица, например с агамма-глобулинемией, не подвержены лекарственной болезни. Так, известно, что если в обычной клинической практике после профилактического введения малых доз лечебной сыворотки в мышцу сывороточная болезнь развивается редко, то при введении больших доз ее внутривенно удается получить сывороточную болезнь у 80% реципиентов. Так называемая пирваноловая болезнь поражала в небольших наблюдавшихся группах поголовно всех. С этим согласуется и тот факт, что лекарственная болезнь

чаще развивается при применении широко распространенных средств, когда создается возможность сенсибилизации большого количества населения. Соответственно многие новые средства первые месяцы и годы кажутся лишенными побочных аллергических свойств, которые обнаруживаются позже. Среди тех работников, которые в связи с профессией имеют постоянный контакт с медикаментами, лекарственная аллергия отмечается чаще.

Развитию сенсибилизации к медикаментам способствуют перерывы в лечении и применение лекарств повторными курсами. Так, по данным Layons и Valberog (1942), при первом курсе лечения сульфатназолом лекарственная лихорадка наблюдалась у 5% больных, при втором курсе — у 36%, а при третьем курсе — у 80% больных. Alexander вообще считает типичным для лекарственной непереносимости появление ее только при повторных приемах ранее хорошо переносимых лекарств.

Таким образом, экспериментальные и клинические данные в настоящее время бесспорно свидетельствуют о важном значении аллергических механизмов в возникновении и течении лекарственной непереносимости. Доказана возможность антигенного действия лекарств на организм, способность их вступать в реакцию антиген—антитело и вызывать соответствующие клинические синдромы аллергии, возникновение и течение которых полностью соответствуют закономерностям иммунологических процессов.

В то же время воспроизведение и течение аллергического процесса, как всякого другого процесса, происходящего в высокоорганизованном животном организме, зависят от способности организма отвечать на воздействия внешней среды, т. е. от его реактивности в широком смысле слова. Реактивность организма определяется целым рядом факторов.

Отечественными, главным образом советскими, учеными разработан вопрос о роли нервной системы в механизмах и регуляции аллергических процессов (А. М. Безредка, А. Д. Сперанский, П. Ф. Здродовский, А. Д. Адо, А. Н. Гордиенко и др.). С одной стороны, работами этих исследователей показано, что различные отделы нервной системы наряду с другими тканями являются территорией, на которой протекает реакция антиген—антитело, и что продукты этой реакции являются повреждающими нервную систему факторами при аллергии. Подтверждением сказанному служит большое количество сообщений о различных пораже-

ниях нервной системы при аллергии (сывороточные и лекарственные энцефалиты, невриты и пр.).

С другой стороны, при изучении действия антигенов как раздражителей нервной системы установлена важная роль рефлекторных механизмов в осуществлении аллергических процессов. Большое значение при этом имеет состояние хеморецепторов сосудов как начального звена рефлекторной дуги. Этими исследованиями, по мнению А. Д. Адо, показано, что интимные аллергические механизмы в патологическом процессе непосредственно переходят в механизмы «неврогенные». При этом, как подчеркивает автор, аллергический фактор является первичным звеном и, следовательно, играет роль этиологического фактора. Однако, как справедливо замечает И. В. Давыдовский, один единственный фактор никогда не может быть всей причиной; он лишь необходимая часть причины, к тому же не всегда важнейшая. Так, известно, что попадание антигена в организм и реакция антиген—антитело, имея бесспорное отношение к аллергическому процессу, не детерминируют его как таковой, так как помимо внешней причины — наличия антигена-раздражителя — необходима еще внутренняя причина — соответствующее состояние реактивности организма, которая, по выражению И. П. Павлова, «превращает в нервный процесс определенный вид энергии». В эту стадию течение аллергической реакции полностью подчиняется общефизиологическим закономерностям, разработанным для нервного процесса классиками отечественной физиологии, — законам суммации раздражения (И. М. Сеченов), соотношения возбуждения и торможения (И. Е. Введенский) и др. Следовательно, исходное состояние нервной системы в любом ее действующем звене может существенно изменить течение реакции антиген—антитело.

Так, в работах А. Д. Сперанского и его учеников убедительно показано значение состояния тканей — рецепторов аллергена в возникновении и течении различных, в том числе аллергических, процессов. А. Д. Адо (1944) отметил влияние симпатической нервной системы на возникновение аллергических феноменов. А. Н. Гордиенко (1949) подчеркивал значение вегетативной нервной системы в процессах иммуногенеза. П. Ф. Здродовский (1956—1958) изучал связь нейро-гуморальных механизмов иммуногенеза с функцией промежуточного мозга (гипоталамическая область). Работами А. М. Безредки и учеников И. П. Павлова показано влияние высших отделов нервной системы на течение

аллергических реакций. И хотя возможность чисто неврогенных форм аллергических процессов в настоящее время не подтверждается экспериментальными данными, клинический опыт не исключает последующего воспроизведения некоторых аллергических состояний, например повторных приступов бронхиальной астмы, крапивницы, отеков Квинке, условнорефлекторным, или «анамнестическим», путем. Начавшись как лекарственные, сывороточные и другие реакции, в последующем эти состояния начинают возникать как периодические нервнодистрофические процессы и превращаются по существу в периодическую болезнь. Влияние нервной системы на иммунологические процессы подтверждается фактом снижения аллергической реактивности в периоды ее угнетения (у животных сычка, у человека некоторые нервно-психические заболевания, протекающие с депрессиями; отчасти медикаментозный сон).

Таким образом, исследования отечественных ученых показали, что клеточно-гуморальный и нервнорефлекторный механизмы в патогенезе любого аллергического, в том числе лекарственного, процесса представляют собой лишь два последовательных звена, в каждом из которых процесс может быть модифицирован другими воздействиями.

Хорошо известно, что нервные влияния на различные проявления реактивности, в том числе иммунологической, осуществляются не только с помощью непосредственных трофических воздействий, но и опосредованно, через гуморальный механизм. С этой точки зрения большой интерес представляют исследования, касающиеся анализа влияния на различные аллергические феномены гипофизарно-адреналовой системы (Selye, 1950—1954; П. Ф. Здродовский, 1956—1958). Работами этих авторов установлено, что под влиянием самых разнообразных воздействий в организме происходит защитная мобилизация гормонов гипофиза (адренокортикотропный гормон) и коры надпочечников (кортизон). Эти так называемые адаптивные гормоны снижают реактивность соединительной ткани и тем самым, в частности, уменьшают реакцию организма на антигенное раздражение. Следует отметить, что в данном вопросе клиническая практика применения гормональных препаратов гипофиза и коры надпочечников для терапии аллергических реакций имеет значительно большие успехи, чем экспериментально-теоретическая разработка этой проблемы.

Важное место в воспроизведении лекарственных реакций отводится индивидуальности, которую понимают как индивидуальное опосредование наследственных, бытовых, профессиональных и других факторов. Значение индивидуальности особенно выступает в условиях эксперимента (П. Ф. Здродовский). Так, у определенного числа чувствительных к пенициллину морских свинок феномен гиперергии при введении этого антибиотика получить не удастся; 30% кроликов рефрактерны к анафилатоксину; при иммунизации больших коллективов людей всегда выявляются рефрактерные лица. Клиницисты под индивидуальностью понимают способность организма в зависимости от ряда причин воспроизводить и модифицировать те или иные синдромы болезни. Так, лица крепкие, отличающиеся хорошим здоровьем в период выздоровления от нетяжелых инфекций или других легких заболеваний оказываются более склонными к лекарственной болезни и ее тяжелому течению, возможно, в силу большего развертывания неспецифического аллергического компонента. Значение индивидуальности сказывается и в различной прочности приобретенной повышенной чувствительности, в неодинаковой скорости ее последующей утраты и т. д.

Возникновение лекарственной аллергии зависит от характера заболевания. Влияние особенностей заболевания на лекарственную непереносимость осуществляется то более простым, то более сложным путем. Так, заболевания желудочно-кишечного тракта способствуют развитию аллергических заболеваний в результате нарушения барьерной функции кишечной стенки и более легкого проникновения чужеродных, в том числе антигенных, веществ в организм. Аллергические заболевания и некоторые инфекции вызывают предрасположение к лекарственной непереносимости более сложным путем. В этих случаях состояние повышенной реактивности возникает по типу парааллергии. Предшествующая инфекция, характеризующаяся изменением реактивности организма вообще, как правило, выполняет роль неспецифического сенсibilизатора. Можно полагать, что в развитии лекарственной непереносимости параспецифические механизмы занимают особенно большое место. При этом признаки лекарственной непереносимости появляются уже с первых приемов препарата. В других случаях парасенсibilизация формируется на протяжении самого заболевания. Парааллергия обладает очень большим разнообразием клинических проявлений и топографиче-

ских локализаций, возникая нередко в отдаленных от места введения лекарства местах. При этом легкая сама по себе в связи со слабопатогенными свойствами ее возбудителя инфекция может сопровождаться тяжелой лекарственной непереносимостью, поскольку она сообщает организму резко повышенную чувствительность в отношении других воздействий. В этих случаях, по выражению А. А. Колтыгина (1938), наступает «гиперергическая дезорганизация организма».

Отмечена особая склонность некоторых инфекций, например туберкулеза, сепсиса, предрасполагать больных к парааллергическим реакциям. Этот факт объясняет большую частоту лекарственных реакций у таких больных. Р. О. Дробкина (1940) делает заключение, что «чувствительность туберкулезного организма не только к туберкулезу, но и к другим веществам расширяет понятие о туберкулезной аллергии, включая в него и гетероаллергию».

Несомненно, что заболевания, которые сопровождаются подавлением общей реактивности и иммунологических процессов (отечные синдромы, уремия и др.), протекают с меньшим числом лекарственных реакций. Так, хорошо известна задерживающая для лекарственной болезни роль голодания и истощения. Механизм задерживающей роли голодания, по-видимому, связан с нарушением белкового обмена. Как известно, клеточный белок может переходить в плазму, если концентрация протеинов в крови по какой-либо причине снижается (Shippl, 1941). Таким образом, при белковом голодании происходит непрерывное расходование тканевых белков в процессе выравнивания белкового равновесия, причем общую судьбу протеинов разделяют и иммунные глобулины. В конечном счете в условиях голодания неизбежно расходуются и утрачиваются клеткими глобулиновые антитела, возникшие в них ранее под влиянием иммуногенеза. При этом клетки возвращаются к состоянию, предшествовавшему иммунизации. Таким образом, в результате белкового голодания, по Cannon, может быть утрачено состояние повышенной чувствительности. Следовательно, в связи с резким снижением реактивности у лиц, страдающих алиментарной дистрофией, не наблюдается заболеваний, патогенез которых связан с гиперергическими реакциями организма. Отсюда отсутствие при алиментарной дистрофии бронхиальной астмы, ревматизма, лекарственной непереносимости и т. п. Изменения аллерги-

ческой патологии, отмечающиеся при алиментарной дистрофии и в основном связанные с пониженной реактивностью организма, являются особенно убедительной иллюстрацией к общему положению о решающем значении исходной реактивности организма в возникновении и формировании аллергического процесса.

В связи с этим широко разрабатывались вопросы влияния особенностей питания на аллергические процессы. В опытах на голодавших животных выявлена способность к быстрой регенерации утраченной иммунологической активности под влиянием последующей богатой белками диеты. По данным лаборатории П. Ф. Здродовского (1936), существует определенное соотношение между поступлением белка с пищей и способностью организма к синтезу специфических антител, что отражается в оживлении цитологических и серологических реакций лимфоидной ткани и накоплении антител в крови (А. А. Климентова и И. Б. Фризинова, 1963). Этот факт подтверждается хорошо известным из клинического опыта повышением частоты аллергических реакций у выходящих из голодания людей, которые в этот период дают повышенную реакцию на многие, в том числе пищевые и лекарственные вещества.

Экспериментально подтверждено, что степень сенсibilизации организма может меняться в зависимости от сезона года, например чувствительность повышается весной. Механизм сезонных колебаний повышенной чувствительности остается маловыясненным. При объяснении его обычно ограничиваются различными допущениями. Так, в частности, полагают, что сезонная смена метеорологических факторов может оказывать влияние на обмен веществ, на активность эндокринных органов, а также на состояние нервной системы. Учитываются также сезонные колебания солнечного облучения, особенно ультрафиолетового, сезонные колебания в потребности и получении витаминов и др. При лекарственной сенсibilизации особое значение приобретает эффект фоточувствительности. Лица с повышенной чувствительностью к лекарствам более подвержены воздействию солнечных лучей. Важны также влияния температурного фактора и влажности. В частности, известно, что охлаждение само по себе может привести к холодовой аллергии, а последняя повышает чувствительность больных к лекарствам. Сезонные колебания реактивности организма у животных обычно связаны с периодами физиологической депрессии, крайним выражением которой является

зимняя спячка. Зимняя спячка, по единодушному заключению всех исследователей, снижает выработку иммунных реакций, включая и аллергические феномены.

Большое значение в возникновении аллергических состояний имеет наследственность. Из экспериментов на животных хорошо известно, что отбор и последовательное скрещивание особей, характеризующихся определенной предрасположенностью к тем или иным процессам, приводят к формированию достаточно стойких генотипических линий с преобладающей высокой чувствительностью к данному рода воздействиям. По отношению к лекарственной аллергии этот вопрос экспериментально не изучался. Но анализ литературных данных о частоте аллергических реакций среди населения различных стран позволил В. А. Шорину (1959) высказать мнение, что большая, чем в других странах, частота аллергических реакций в США связана именно с этим фактом.

Можно полагать, что некоторые формы идиосинкразии, например атопии, представляют собой явления наследственно закрепленной приобретенной чувствительности к тому или иному аллергену.

Для проявления реакций аллергии имеет значение возраст. В настоящее время доказано, что эмбриональный период характеризуется снижением всех видов специфической реактивности. Многочисленными исследованиями (П. Ф. Здродовский, И. А. Аршавский) установлено, что способность организма к взаимодействию с аллергеном слагается в растущем организме постепенно и оформляется лишь на определенном уровне его общефизиологического созревания. В соответствии с общей пониженной реактивностью организма ранний возраст прежде всего характеризуется слабой способностью к продукции антител даже при активной иммунизации. Это положение подтверждено электрофоретическими и иммунологическими исследованиями, которые также показали, что у новорожденных в неонатальном периоде не продуцируются ни гамма-глобулины, ни антитела (Winer, 1951). Как указывает Good (1956), дети рождаются в состоянии, подобном тому, которое наблюдается у больных агамма-глобулинемией. При этом у новорожденных в отличие от иммунологически зрелых детей в костном мозгу и лимфатических узлах отсутствуют плазматические клетки, которые появляются лишь через 2—6 месяцев после рождения. Что касается гамма-глобулинов и иммунных антител, которые в некотором количестве

иногда выявляются в сыворотке крови новорожденных, то они, как полагают, передаются им пассивно от матери плацентарным путем. Это предположение подтверждается тем, что в крови новорожденных содержание этих антител и гамма-глобулинов изменяется (постепенно падает), так же как изменяется уровень антител, искусственно введенных в кровь. Согласно новейшим данным, у новорожденных может наблюдаться выработка некоторого количества антител, но полноценные иммунологические механизмы отсутствуют. В соответствии со сказанным находится факт редкого появления реакций лекарственной непереносимости у новорожденных и детей, хотя в литературе известны описания отдельных случаев тяжелых реакций на медикаменты у детей даже младшего возраста (Sauerbrei, 1954; Joder, Lysander, 1952; Raška с сотр., 1960, и др.).

Понижение реактивности после рентгеновского облучения происходит также по механизму выключения деятельности ретикуло-эндотелиальной системы, которая избирательно подавляется лучевыми воздействиями.

Среди взрослых наибольшая частота аллергических лекарственных реакций приходится на возраст 20—40 лет. По Н. Н. Сиротинину (1938), в старческом возрасте также снижается аллергическая реактивность.

В литературе отмечается зависимость возникновения реакций аллергии от пола. Так, полагают, что лекарственные реакции со стороны крови чаще наблюдаются у женщин, а сосудистые, например узелковый периартериит, — у мужчин. Однако данные о роли пола в развитии различных форм лекарственной непереносимости пока еще противоречивы.

В последнее время появляются сообщения о возможности влияния физико-химических свойств крови и тканей на течение аллергических процессов, как полагают, в результате нарушения ферментативных процессов, особо чувствительных к этим условиям. В пробирочных реакциях значение физико-химических факторов для иммунных процессов доказывается бесспорно. Однако можно полагать, что в организме со свойствами сохранения постоянства внутренней среды эти факторы имеют меньшее значение. Возникновение аллергических реакций у больных с выраженными обменными сдвигами, например ацидозом при уремии и диабетической коме, гипергликемией при сахарном диабете, гидремией в период отеков у сердечных больных и пр., подтверждает это предположение.

Таким образом, развитие лекарственной аллергической реакции определяется, с одной стороны, воздействием на организм внешних факторов — повторным введением антигена и, с другой — индивидуальностью или исходной реактивностью организма. При этом поступление антигена даже в сенсibilизированный организм не всегда вызывает аллергический процесс. Разнообразные вмешательства в патогенез аллергического процесса позволяют влиять на возникновение и течение аллергических реакций. «В конечном счете именно состояние организма (внутренний фактор, слагающийся исторически в филогенезе) решает вопрос о возникновении болезни» (И. В. Давыдовский). Реагирующий субстрат при аллергии, по-видимому, имеет решающее значение и в качественном с клинической точки зрения оформлении аллергической реакции в каждом отдельном случае.

Однако несомненно, что специфика образования антител связана со специфичностью антигена, со специфической под его влиянием перестройкой в синтезе глобулинов. Поэтому нейро-гуморальная регуляция является лишь регуляцией очень общего специфического порядка, стимулирующей или угнетающей аллергические механизмы. С этой точки зрения не исключается и контролирующая роль высших отделов нервной системы в развитии лекарственной аллергии.

Глава II

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Наши собственные наблюдения касаются 300 больных с лекарственной непереносимостью, возникшей у них в связи с применением различных препаратов. У всех этих больных связь явлений аллергии с плохой переносимостью тех или иных лекарств была несомненной.

Диагноз лекарственной болезни ставился на основании тщательно собранного анамнеза с учетом аллергических заболеваний в прошлом, характерных клинических данных, улучшения состояния больных после отмены подозреваемого в плохой переносимости лекарства, в отдельных случаях по возобновлению всех признаков при повторном его применении. В 22 случаях с летальным исходом диагноз подтвержден гистологически.

Кроме того, нами проведен анализ историй болезни 350 больных с лекарственной непереносимостью, взятых из работ отечественных авторов.

Лекарственная непереносимость возникает у больных различного возраста — от нескольких дней (литературные данные) до 88 лет (собственное наблюдение).

Так, Sauerbrei (1951) наблюдал сульфаниламидный агранулоцитоз у 9 новорожденных. Nowak (1959) сообщил о непереносимости сульфаназола у ребенка 3 месяцев с пневмококковым менингитом. Kohn (1937) наблюдал гемолитическую реакцию у девочки 1 года, а Harvey и Janeway (1937) — у мальчика того же возраста. В обоих случаях сульфаниламиды применялись по поводу отита. Raffeto и Nichols (1942) описали тяжелый буллезный дерматит и дифтеритический воспалительный процесс на слизистых оболочках со смертельным исходом у девочки 10 лет. Anderson с сотрудниками (1944) наблюдали аллергические реакции при приеме сульфаниламидов у 278 больных различного возраста, из них у 68 детей до 12 лет и у 7 взрослых старше 75 лет. Однако наиболее подвержены лекарственной болезни лица физиологического периода зрелости;

из 650 больных в возрасте от 21 года до 70 лет был 491 больной (приблизительно 83%) (рис. 1). Сравнительная редкость лекарственной непереносимости в детском и преклонном возрасте вполне объяснима естественными особенностями реактивности организма людей этих возрастных

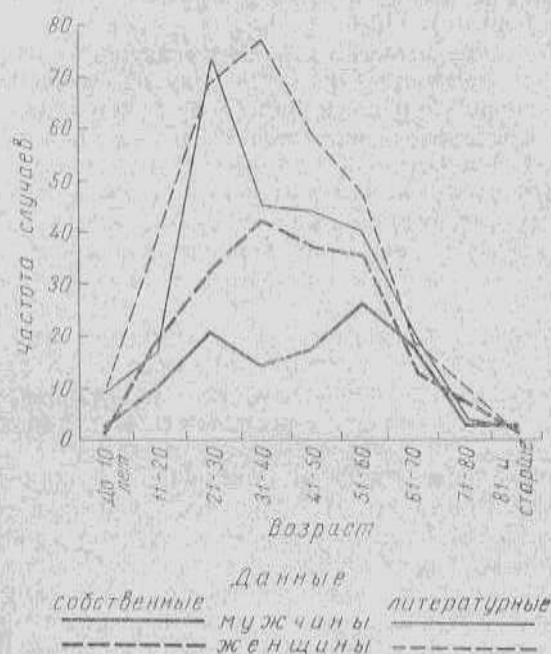


Рис. 1. Частота лекарственной болезни в зависимости от возраста и пола больных.

группы, известных из сравнительной физиологии. В наших данных небольшой процент больных детского и преклонного возраста отчасти зависел от особенностей контингента больных терапевтической клиники, в которой выполнялась данная работа.

Среди больных лекарственной непереносимостью женщины встречаются несколько чаще (56,44%), чем мужчины (43,56%). Эта закономерность еще более отчетливо выступает в последнее время (собственные наблюдения), когда систематическая терапия фармакологически активными средствами получила распространение при лечении многих

заболеваний, а не только сифилиса. В свое время, когда систематическое специфическое лечение препаратами мышьяка шире проводилось больным мужчинам в связи с более легким распознаванием у них ранних форм сифилиса, в описаниях неспецифических лекарственных осложнений преобладали мужчины молодого возраста (сводные литературные данные).

Аллергические реакции у больных, как правило, возникали после применения лекарств внутрь, подкожно или внутримышечно. Однако и при более редких иных путях введения препаратов также известны подобные осложнения. Так, Suchett-Kaye (1950) сообщил о тяжелой общей и местной реакции при применении сульфаниламидов в виде присыпки у больного с солнечными ожогами. Shultze-Rhonhaf (1951) наблюдал аллергическую экзему кожи груди при применении порошка-пудры сульфаниламидов для профилактики мастита. Branscomb (1952) описал замедленную общую реакцию у больной при введении желе сульфаниламидов во влагалище. Мы наблюдали распространенную сыпь на теле после смазывания йодом небольшого участка кожи в области локтевых сгибов при венепункции у больного 11 лет с острым постпневмоническим абсцессом легкого и атолической повышенной чувствительностью к йоду. Общие реакции при нанесении йода на кожу возникают довольно редко. О них сообщали также Seymour (1942) и Pelner (1942).

Непереносимость медикаментов развивалась у лиц самых различных профессий. В то же время среди лиц медицинских или связанных с медициной специальностей, создающих и для здоровых людей условия контакта (т. е. сенсибилизации) с медикаментами, лекарственная аллергия возникает чаще. Так, из 300 наших больных 38 (12,67%) имели медицинские специальности и 20 (6,67%) были связаны с производством лекарств. Следовательно, из 300 больных у 58 (19,3%) не может быть исключено непосредственное влияние профессии на возникновение лекарственной болезни. Этот факт полностью согласуется с данными о том, что предшествующая сенсибилизированность организма имеет важное значение в возникновении повышенной чувствительности к лекарству.

Лекарственная непереносимость встречается при лечении самых различных заболеваний. Однако несомненно чаще (57,6%), по нашим данным, она развивается при лечении инфекционных заболеваний. Некоторые авторы пола-

гают, что заболевания верхних дыхательных путей и легких особенно предрасполагают к лекарственной непереносимости. Однако можно думать, что относительно большая частота непереносимости лекарств при этих болезнях связана с их большим удельным весом в общей заболеваемости. Не исключается возможность сенсibilизирующего значения инфекций вообще. В то же время, как известно, лекарственная непереносимость может развиваться и у здоровых людей. Так у 58 (8,92%) из 650 больных типичные явления лекарственной аллергии развились в результате контакта с лекарствами только на производстве. При этом по продолжительности контакт с препаратами у заболевших был очень различен: длительный, в течение всего рабочего дня, у рабочих при выработке лекарств и более кратковременный, иногда лишь в момент проведения инъекций, у медицинского персонала. В литературе описаны тяжелые, даже смертельные, случаи лекарственной аллергии у здоровых людей при случайном употреблении тех или иных лекарств.

Проявления лекарственной непереносимости у наблюдавшихся больных вызвали различные медикаменты (более 50 названий). Учитывая литературные данные о более редких случаях непереносимости различных, в том числе промышленных и пищевых, веществ, можно полагать, что практически любой лечебный препарат при определенных условиях может явиться причиной лекарственной болезни. В то же время хорошо известно, что не все лекарственные вещества, причем даже из одной химической группы, обладают в одинаковой мере способностью вызывать сенсibilизацию людей. Так, препараты йода, брома, мышьяка, сульфаниламиды, антибиотики и некоторые другие известны своей высокой сенсibilизирующей способностью. Количество аллергических осложнений при применении каждого из них высчитывается в процентах от общего числа леченных ими больных. Например, для сульфаниламидов процент аллергических осложнений, по сообщениям различных авторов (Kent и Diefendorf, 1945; Sulzberger, Kanof, Baer с сотр., 1947), колеблется от 10 до 20, для пенициллина — от 1 до 16 (Keefe с сотр., 1943; Cormia с сотр., 1945; Barksdale с сотр., 1948; Г. Я. Клебанов, 1950; С. А. Якунер, 1957, и др.). О непереносимости других лекарств, таких, как, например, папаверин, камфара, хлористый кальций, пурген, тропацин и пр., в литературе имеются лишь отдельные сообщения (Lambri, 1925; К. Ф. Очкин, 1929;

И. В. Черкасский, 1941; И. А. Телишевский и Х. Х. Хусанов, 1955).

Наибольшее число рассматриваемых нами больных (424 из 650) имело непереносимость к тому или иному препарату из группы сульфаниламидов, антибиотиков, органических соединений мышьяка и некоторых других известных своей высокой антигенностью соединений. При этом мы смогли отметить как избирательную чувствительность больного к одному какому-либо препарату, так и групповую чувствительность к целому ряду веществ одной или нескольких химических групп. Особенно четко проявлялась групповая чувствительность к сульфаниламидам и антибиотикам.

Иногда было трудно выделить отдельный препарат, который вызвал лекарственную непереносимость, так как при лечении больного применялась более или менее сложная комбинация медикаментов. Применение двух или более высокоаллергенных препаратов затрудняет определение степени участия каждого из них в развитии непереносимости. К тому же хорошо известны случаи возникновения сенсибилизации к определенным комплексам лекарств.

Суточные дозы лекарств у наших больных не превышали обычных для каждого препарата. Мы не смогли отметить также прямого соотношения между общим количеством принятого медикамента и частотой возникновения лекарственной болезни. Так, например, признаки лекарственной болезни при лечении сульфаниламидами возникали у больных как после приема всего 1 г препарата, так и после введения 43, 60 и даже 106 г. Признаки непереносимости антибиотиков появлялись после введения как 20 млн., так и всего 0,6 млн. ЕД препарата. В отдельных случаях чувствительность больных к лекарствам была настолько велика, что ничтожных количеств препарата-антигена оказывалось достаточно для того, чтобы вызвать развитие тяжелых, даже смертельных форм лекарственной болезни.

Такое столь очевидное для врача несоответствие между привычным клиническим критерием вредности лекарства — дозой — и появлением осложнений от его применения создало и некоторым образом поддерживает до настоящего времени представление о случайном, не поддающемся обычному фармакологическому учету характере лекарственной болезни.

Не удивительно, что внимание врачей сосредоточилось на рассмотрении другого, легко учитываемого объективно-

го фактора — продолжительности экспозиции лекарства — сроков появления от начала лечения первых клинических признаков переносимости. При этом уже в отдельных наблюдениях было замечено, что клинические признаки лекарственной болезни возникали обычно не сразу, а через некоторое, довольно определенное (около недели) время от начала успешного или по крайней мере внешне безобидного применения препарата. Вопрос о времени возникновения аллергических осложнений привлекал особенно пристальное внимание врачей первой трети XX века, на долю которых выпала разработка и внедрение в широкую практику курсового метода систематического лечения инфекционных, в частности венерических, болезней.

Помимо бесспорного успеха в борьбе с инфекциями, этот метод лечения, создавая условия сенсibilизации организма, способствовал учащению случаев неспецифических лекарственных осложнений, которые в связи с этим впервые стали объектом специальных наблюдений и клинического анализа. Многие клинические закономерности лекарственной болезни, замеченные при изучении осложнений систематической терапии сифилиса (Габелов, 1925; В. Б. Берсон и Г. Я. Клебанов, 1929; Н. С. Смелов, 1935; А. Б. Вайнштейн и Н. С. Смелов, 1936, и др.), сохраняют свое значение и при осложнениях терапии другими средствами. Одним из таких закономерностей являются сроки возникновения лекарственной болезни. Установлено, что у значительного большинства больных ее первые признаки появляются обычно на 7—11-й день успешного или по крайней мере внешне безобидного лечения; особенно часто, по мнению Milian, неспецифические осложнения отмечаются на 9-й день, что послужило основанием для обозначения их как «синдром 9-го дня» («лихорадка 9-го дня», «эритема 9-го дня»). Соответственно наибольшая опасность анафилактического шока отмечена после 3—5 инъекций препаратов, производимых через день. Следовательно, повышенная чувствительность к лекарствам подобно сенсibilизации к любым другим аллергенам является приобретенной и возникает, как правило, в результате специфической сенсibilизации организма предшествующими приемами медикаментов.

У меньшей части больных несомненно аллергические осложнения возникали тотчас после первого введения лекарства или спустя короткий срок после него. Это касалось главным образом больных, которые получали препарат в

прошлом, а следовательно, могли быть сенсибилизированы раньше и у которых нередко уже отмечались проявления непереносимости лекарства.

И, наконец, у небольшого числа больных лекарственная непереносимость возникала через различные, более продолжительные сроки от начала лечения, а иногда и после окончания его.

Как показывают аналогичные наблюдения современных авторов, и при применении новых систематически вводимых активных медикаментов неспецифические осложнения возникают примерно в те же сроки (И. И. Потоцкий, А. Л. Тригубов, 1943, *Cornia* с сотр., 1945; Pilsburry с сотр., 1947; О. И. Файн и Е. М. Лихачева, 1953; Н. Н. Фарман, 1954, и др.).

Однако в последнее время отмечается увеличение числа ранних осложнений. Так, из 300 изученных нами больных в классические сроки (7—11-й день) лекарственная болезнь возникла у 66 (20%), а в первые 3 дня лечения — у 90 (30%) больных. Это изменение сроков появления неспецифических осложнений лечения, по-видимому, обусловлено более высокой реактивностью населения вследствие широкого распространения сенсибилизирующих воздействий (доступность лечения биологически активными медикаментами, использование последних в пищевой промышленности, сыровоточная профилактика и т. п.). Не случайно поэтому в анамнезе 174 (58%) из 300 наших больных имеется указание на предшествующее применение в различные сроки тех же самых препаратов, причем 147 (49%) из них переносили эти лекарства хорошо. По мнению Alexander и Albahary, предшествующая хорошая переносимость препаратов-антигенов подтверждает аллергическую природу лекарственной болезни: общеизвестно, что в классических случаях белковой аллергии первые инъекции сыворотки безвредны.

126 из 300 больных отрицали применение подобных лекарств в прошлом. У некоторых из них признаки лекарственной непереносимости возникли уже после первых в их жизни приемов препарата, что, вероятно, связано с реакциями парааллергического или атопического характера. Так, у 2 из 15 наших больных с анафилактическим шоком смерть наступила через 3—5 часов после подобного контакта с лекарством: в одном случае с сергозином, примененным с диагностической целью для исследования мочевыводящих путей, в другом — с диканном, использованным для

анестезии верхних дыхательных путей в связи с предстоящей бронхоскопией с целью подтверждения диагноза рака легкого у 34-летней женщины. Диагноз анафилактического шока в обоих случаях подтвержден данными аутопсии.

В анамнезе больных, помимо предшествующего применения лекарств, обращала на себя внимание относительная частота аллергических заболеваний (рис. 2). Так, у 48 больных в прошлом отмечена непереносимость тех же самых или других лекарств и пищевых факторов, у 28 — бронхиальная астма, у 26 — коллагенозы, у 8 — экзема, у 2 больных — аллергическое состояние после прививок. Кроме того, у 2 женщин лекарственная непереносимость возникла в непосредственной связи с токсикозом беременности.

Начало болезни

Ранние проявления лекарственной непереносимости очень разнообразны и мало специфичны, что нередко затрудняет их правильную оценку, особенно у тяжелых больных. Анафилактический шок, отек типа Квинке, гемолитический криз обычно появляются внезапно без каких-либо особых предвестников.

Местные аллергические нарушения (инфильтраты и некрозы тканей в местах введения препаратов) нередко вызывают только местные болевые симптомы, существенно не отражаясь на общем состоянии больных.

Среди ранних признаков клинически развернутой лекарственной непереносимости довольно четко отмечается ухудшение самочувствия, выражающееся в недомогании, слабости, разбитости, апатии, обычно необъяснимых течением основного заболевания. Кроме того, у 67 из 300 наших больных была сильная головная боль, сопровождающаяся в отдельных случаях шумом в ушах и головокруже-



Рис. 2. Предшествующие аллергические заболевания у 300 больных с лекарственной непереносимостью.

нием, и у 78 был нарушен сон, при этом чаще отмечалась сонливость, реже бессонница. У 84 больных как первые признаки лекарственной болезни отмечались диспепсические расстройства, особенно анорексия. Существенно, что непереносимость лекарств дебютировала диспепсическими расстройствами чаще у тех больных, которые принимали медикаменты внутрь. Возможно, что такая особенность является отражением частоты местных аллергических процессов, возникающих при воздействии лекарств на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта; окончательных данных по этому вопросу нет.

У некоторых больных (23) лекарственная болезнь началась с ухудшения течения основного заболевания, например усиления недостаточности кровообращения, учащения приступов болей в сердце при стенокардии, распространения воспалительного процесса в легких при пневмонии и т. д., без видимых для того причин.

Продолжительность периода начальных проявлений лекарственной непереносимости была различной: от нескольких часов до нескольких дней.

Таким образом, среди ранних признаков лекарственной болезни преобладали симптомы астено-вегетативного порядка. Эти признаки, взятые отдельно, не могут определить диагноза лекарственной аллергии, но правильная оценка всей клинической картины при учете течения основного заболевания дает обычно основания для предположения о возможности непереносимости лекарства.

Глава III

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ. ПОРАЖЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Лекарственная болезнь — очень многообразное по своим проявлениям патологическое состояние, как это можно видеть из следующего примера.

Больная А., 28 лет, сверловница, 17/VIII 1951 г. направлена в клинику с подозрением на острый аппендицит. При поступлении жаловалась на сильные боли в животе, частый жидкий стул без примеси слизи и крови, высокую, до 39°, температуру, головную боль. Заболела внезапно в середине дня. Погрешностей в диете не отмечала.

Всегда была здорова. В апреле 1951 г. перенесла острую дизентерию, по поводу которой лечилась в больнице.

Во время осмотра общее состояние больной тяжелое: стонет от болей, озноб, температура 39,4°, адинамия. Лицо гиперемировано. Кожа чистая. Легкие, сердце, печень, селезенка и неврологический статус без патологических изменений. Живот вздут, мягкий. При пальпации резкая разлитая болезненность, особенно в области спастически сокращенного толстого кишечника. Урчание по всему животу.

Картина крови: Нв 62%, эр. 4 030 000, л. 5700, п. 15%, с. 63%, лимф. 20%, мон. 2%; цветной показатель 0,76; РОЭ 30 мм в час.

Моча без особенностей.

Анализ кала: консистенция жидкая, слизи значительное количество. Реакция кала на кровь отрицательная. При микроскопии лейкоциты в небольшом количестве. Посев кала на бактерии дизентерийной группы отрицательный.

Ректороманоскопия: гиперемия и отек слизистой оболочки, множественные мелкоточечные кровоизлияния.

Клинический диагноз: обострение хронической дизентерии.

Больной назначен сульфатназол по 1 г 6 раз в сутки, кофеин, стрихнин. Самочувствие больной быстро улучшалось; уже 18/VIII вечером температура нормальная, головная боль прошла. Боли в животе неинтенсивные, живот при пальпации безболезненный, мягкий, хотя сигма еще спастически сокращена и чувствительна. Однако аппетит оставался очень плохим. Язык был обложен белым налетом.

21/VIII утром с ознобом повысилась температура до 38°, появилась ломота в суставах, головная боль, а вечером в области коленных и локтевых суставов отмечена небольшая эритематозная сыпь (рис. 3). Ночь провела плохо.

22/VIII состояние средней тяжести. Сильные боли во всех суставах, внешне суставы не изменены. Сынь стала обильнее, ярче, появился зуд. Язык обложен, влажный. Боли в животе незначительные, урчания нет. Стул задержан.

Картина крови: л. 6000, б. 2%, э. 2%, п. 10%, с. 51%, лимф. 23%, мон. 9%. Сульфатиазол отменен. Всего больная получила 29 г

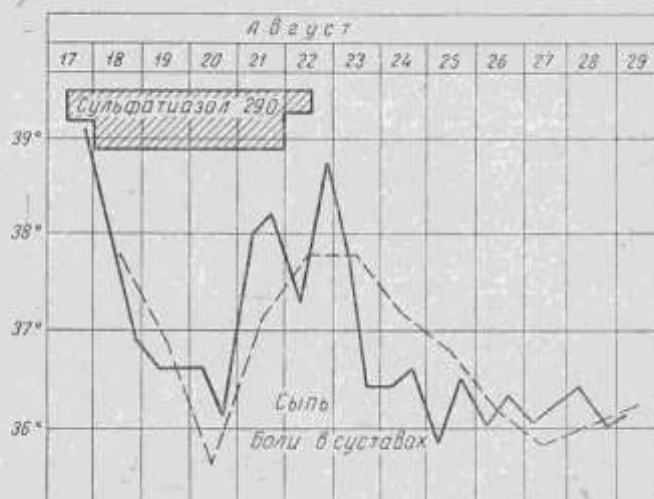


Рис. 3. Схема температурной кривой больной А.

препарата. Без дополнительной десенсибилизирующей терапии состояние больной быстро улучшилось: головная боль и артралгии через сутки исчезли полностью, зуд прекратился, сон стал спокойным. Высыпания вокруг суставов быстро побледнели и в течение 4 дней исчезли.

Из дополнительного расспроса выяснено, что в апреле 1951 г. больная лечилась сульфаниламидами в течение 8 дней (дозу не знает). Лечение было прекращено в связи с появлением болей в суставах, сыпи и повышением температуры.

Заключение. У больной с обострением хронической дизентерии непереносимость к сульфатиазолу возникла на 5-й день лечения. Клинически это выразилось общим плохим самочувствием, головной болью, плохим аппетитом, болями в суставах без деформации их и высыпаниями на коже с одновременным значительным повышением температуры.

Подобная реакция при применении сульфаниламидов у больной появляется повторно.

Жалобы больных обычно бывают связаны с ухудшением самочувствия и изменениями в функционировании тех или иных внутренних органов.

Среди клинических проявлений выраженных форм лекарственной непереносимости обычно отмечают в том или ином сочетании такие симптомы, как кожные высыпания и поражение слизистых оболочек, лихорадка, изменения крови, поражение суставов, лимфатических узлов, реже печени, селезенки, сердца, легких и других органов (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Основные клинические проявления лекарственной болезни у 300 больных

Клинические признаки	Частота обнаружения	
	число больных	%
Изменение крови	222 (из 255)	87
Поражение кожи и слизистых оболочек	194	64,7
Лихорадка	182	60,7
Поражение сердечно-сосудистой системы	141	47
Поражение желудочно-кишечного тракта	109	36,3
Поражение органов дыхания	85	28,3
Поражение печени	60	20
Артропатии	53	17,7
Поражение нервной системы	45	15
Поражение почек	37 (из 269)	13,8
Спленомегалия	36	12
Лимфаденопатия	26	8,7

Неодинаковая степень и частота поражения различных органов и тканей при лекарственной болезни известна давно и, как полагают, является одним из выражений реактивного взаимодействия. Как показали экспериментальные исследования белковой анафилаксии, проведенные А. Д. Адо с сотрудниками (1949), «в разное время и при различных условиях сенсibilизации в анафилактический процесс вовлекаются различные структуры организма». В каждом конкретном случае наиболее пораженной оказывается та ткань, которая в данных условиях сенсibilизации достигла максимума анафилактической зрелости. При этом была подмечена способность кожи к особенно быстрому повыше-

нию чувствительности. Вероятно, поэтому проявления лекарственной, как, впрочем, и любой другой аллергии, чаще всего локализуются на коже и слизистых оболочках.

Кожные высыпания и поражение слизистых оболочек

Клинические проявления поражения кожи и слизистых оболочек у больных чаще обнаруживаются после периода начальных расстройств, реже — на фоне общего удовлетворительного состояния.

Характер высыпаний на коже и слизистых оболочках у больных был различным и по форме, и по распространенности. Так, по внешнему виду высыпания были самыми

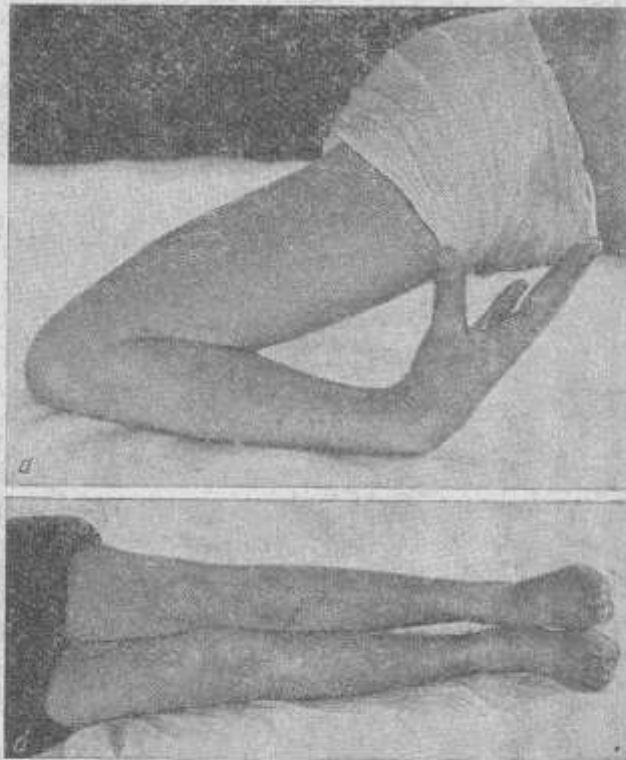


Рис. 4. Геморрагические высыпания на руках (а) и ногах (б) при аллергии к сульфаниламидам.

разнообразными — эритематозными, пятнистыми, папулезными, папуло-везикулезными, петехиальными (рис. 4, а, б), геморрагическими сливными (рис. 5) и др. — и отражали различные стадии аллергической альтерации кожи, вплоть до некрозов.

Гистологические изменения в коже при лекарственных, в частности сульфаниламидных, сыпях, по данным Tedder

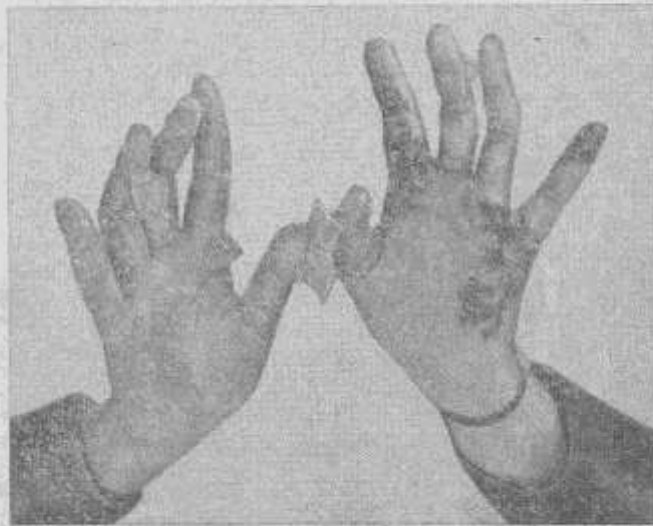


Рис. 5. Сливные геморрагические высыпания на кистях при аллергии к сульфаниламидам.

(1939), идентичны изменениям при любых других аллергических дерматитах. В более тяжелых случаях эти изменения были близки к поражениям кожи при системной волчанке.

Крапивница является наиболее частым видом высыпаний при легкой лекарственной непереносимости. Известны самые разнообразные кожные поражения. Так, Palmer и Halbigy (1939) сообщали о сульфаниламидном поражении кожи в виде красного лишая, Philpott (1947) — псориазоформного дерматита, а Cleveland (1939) — в виде оспенного дерматита.

Обычно более тяжелым формам лекарственной болезни соответствовали и более глубокие поражения кожи. Так, у

2 наших больных, погибших от тяжелой лекарственной непереносимости, в одном случае, приводимом ниже, от применения пенициллина возникли множественные обширные некрозы кожи, в другом, от применения стрептоцида — экзфолиативный дерматит с отторжением эпидермиса почти на всей поверхности кожи.

У ряда больных одновременно имелись высыпания различного вида на различных участках кожи или характер их изменялся в течение заболевания. Так, можно было видеть сочетание петехиальных и буллезных высыпаний или крапивницы и геморрагий и т. д. У 140 больных сыпь была распространена по всей коже или по большинству ее участков, у 17 она локализовалась преимущественно вокруг крупных суставов, у 32 больных — только на конечностях; у 5 больных с бесспорной лекарственной аллергией наблюдалась эритема лица, симулировавшая «бабочку», характерную для системной красной волчанки. У одного больного, перенесшего за несколько лет до этого инсульт, сыпь располагалась только на стороне бывшего паралича. У другой больной со стойким гемипарезом после инсульта также отмечалась разница в интенсивности высыпаний на больной и здоровой стороне.

У отдельных больных зудящие лекарственные высыпания с мокнутием могут избирательно локализоваться на ушных раковинах, в промежности и в области заднего прохода.

У подавляющего большинства больных с поражениями кожи, помимо высыпаний, отмечался зуд различной интенсивности.

Зуд, вызванный лекарственной аллергией, иногда бывает настолько сильным, что, например, в первые годы применения пенициллина это служило причиной ошибочного диагностирования чесотки (Lamb, 1945).

В некоторых случаях зуд бывает настолько мучительным, что существенно нарушает общее состояние и сон больных. У отдельных больных зуд возникал как изолированный симптом.

Поражение слизистых оболочек (кандидамикоз исключался) отмечено у 29 наших больных. У 17 больных поражение слизистых было изолированным, у 12 оно сочеталось с высыпаниями на коже (рис. 6). Чаще изменения на слизистой оболочке носили характер эрозивно-язвенного стоматита, распространенного по большей или меньшей площади слизистой рта.

Однако в литературе и в отдельных наших наблюдениях отмечены самые разнообразные по виду и глубине поражения тканей ротовой полости, включая обширные некрозы, имитирующие ному. При одновременном появлении болей по ходу пищевода или в эпигастральной области мы допускали возникновение подобных изменений на слизистой оболочке пищевода и желудка. Справедливость такого предположения подтверждена данными вскрытия больного, погибшего в то время, когда у него имелся распространенный лекарственный стоматит. Помимо других изменений, были найдены признаки эрозивно-некротического гастрита.

У отдельных больных поражались слизистые оболочки других органов. Так, у 9 больных был острый аллергический ринит, у 26 — конъюнктивит, у 1 больной при непереносимости антибиотиков и бутиадона одновременно с дерматитом и стоматитом развился тяжелый десквамативный кольпит (синдром Стивенса—Джонсона).

У 2 наших больных при острой лекарственной болезни вследствие аллергии к пенициллину и тиамину одновременно с другими ее проявлениями возникли боли внизу живота и необильные внесрочные маточные кровотечения. Менструальный цикл после этого не нарушался, что позволяет предполагать десквамативное поражение слизистой оболочки матки, а не нарушение функции яичников.

Следовательно, специальное изучение поражения слизистых оболочек имеет не только практическое с точки зрения особенностей лечения, но и диагностическое значение, помогая распознавать изменения, происходящие на слизистых оболочках органов, недоступных простому осмотру, а



Рис. 6. Аллергический дерматит на лице, глоссит и хейлит при аллергии к сульфаниламидам.

также убедительно объясняет возможность возникновения язвенных процессов различной локализации как следствия лекарственной непереносимости.

Обратное развитие высыпаний протекало по-разному. Чаще сыпи исчезали бесследно после отмены препарата, иногда так же быстро, как и появлялись. Если поражения

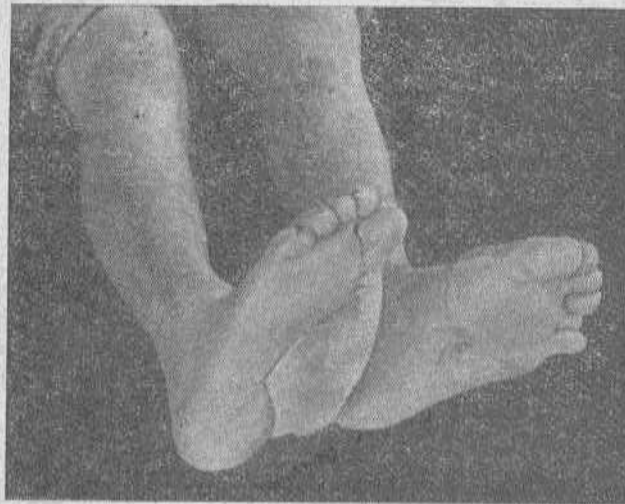


Рис. 7. Пластинчатое шелушение кожи стоп после сульфаниламидного дерматита.

были более глубокими, то для обратного развития их требовались различные соответственно тяжести процесса сроки. Чаще всего они равнялись 3—5 дням. При более глубоких изменениях кожи обратное развитие затягивалось. Осложнение вторичной инфекцией, особенно в случаях экссудативных сыпей, всегда значительно задерживало обратное развитие высыпаний. У отдельных больных кожный процесс, начавшись как лекарственный дерматит, продолжает прогрессировать и после отмены плохо переносимого препарата. Так, Nathan с сотрудниками (1953) сообщили о женщине с заболеванием суставов, у которой уртикарные и буллезные высыпания вследствие непереносимости бутадiona прогрессировали и после его отмены. Больная скончалась, несмотря на последующее десенсибилизирующее лечение.

Из вторичных элементов мы наблюдали пигментацию, шелушение, то отрубевидное, то пластинчатое (рис. 7); очень редко при глубоких язвах отмечалось образование корок и рубцов.

В отдельных случаях, особенно при контактном пути воздействия препаратов, развивались хронические дерматиты или экземы. В других случаях нами, как и другими авторами, наблюдались фиксированные дерматиты.

Мы не касаемся хорошо известных врачам в настоящее время местных аллергических изменений тканей (типа феномена Артюса) в области введения лекарства. Этому вопросу посвящены работы Rössle (1932—1933), Б. И. Мигунова (1944), Epstein (1958), отчасти Rajka (1966).

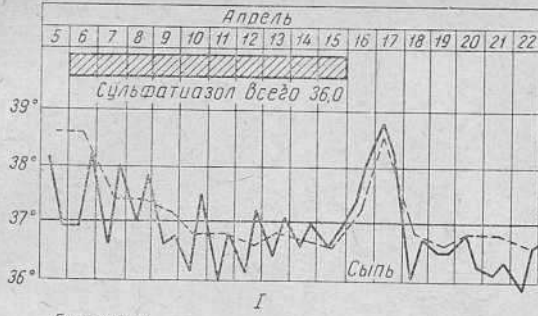
Необходимо особо остановиться на выраженном неблагоприятном резорбтивном действии некоторых лекарств, например антибиотиков, на раневой процесс. В подобных случаях, помимо общих проявлений лекарственной аллергии (с высыпаниями на коже или без них), возникают некрозы тканей вокруг раны. Подобное резорбтивное влияние антибиотиков на раневой процесс описано рядом авторов (Michie и Baillie, 1945; Blumberg, 1950; Rostenberg, 1954). Аналогичные осложнения наблюдались и нами у больного 33 лет с послеоперационным спаечным процессом в брюшной полости, в прошлом хорошо переносившего антибиотики. Применение стрептомицина, пенициллина и позднее синтомицина после хирургического вмешательства по поводу ущемленной послеоперационной грыжи и рассечения спаек в брюшной полости сопровождалось развитием тяжелой лекарственной непереносимости с лихорадкой, тахикардией, зудящими высыпаниями на коже, суставным синдромом и некрозом тканей в области раны. Прекращение лечения антибиотиками быстро улучшило общее состояние больного и состояние раны без дополнительных мероприятий.

Лихорадка

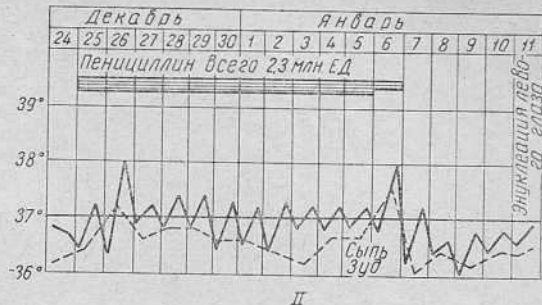
Лихорадка как проявление лекарственной аллергии известна давно (В. А. Манассеин, 1879; А. И. Лянц, 1892; И. Ф. Горбачев, 1901; Leichtenstern, 1884; Merkel, 1885; Laache, 1886).

Повышение температуры в связи с лекарственной болезнью наблюдалось у 182 из 300 наших больных. Помимо этого, у 12 больных, в основном с тяжелыми сосудистыми

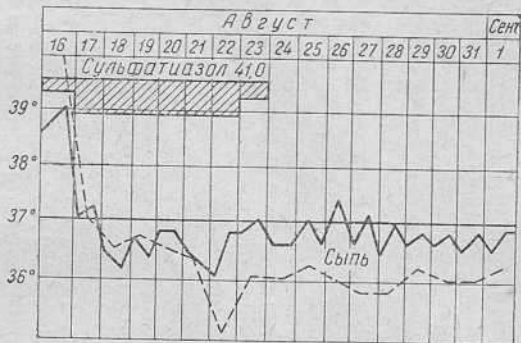
Больная Л.



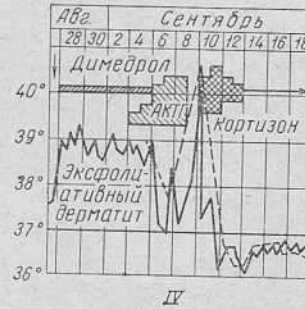
Больной Б.



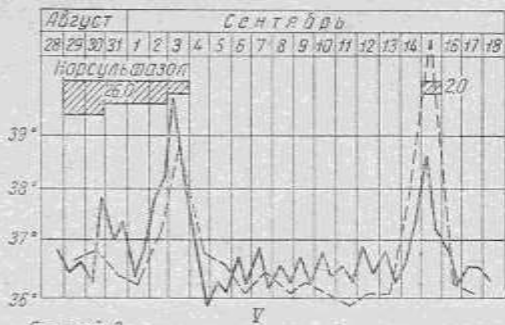
Больная С.



Больной Ч.



Больной К.



Больной Н.



Больной З.



Больной С.

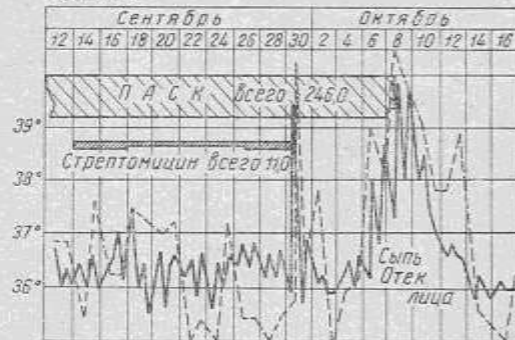


Рис. 8. Типы температурных кривых при лекарственной аллергии.

системными заболеваниями, лихорадка в период лекарственной непереносимости была связана с основным процессом и нами не учитывалась. Степень повышения температуры была различной (рис. 8). Так, у 33 больных температура достигала 40° и выше, у 60 — 39° и выше, у 56 — 38° и выше; у 33 больных температура была субфебрильной.

Подметить особенности лихорадки, характерные только для лекарственной болезни, не представляется возможным. Допустимо сделать только несколько общих замечаний. Так, первая стадия лихорадки имела три основных варианта: 1) температура повышалась внезапно с ознобом; 2) температура повышалась постепенно, ступенеобразно при продолжающемся приеме лекарств; 3) высокому подъему температуры предшествовал более или менее длительный субфебрилитет.

Лихорадочный период имел различную продолжительность. У 16 больных повышение температуры было кратковременным, в течение нескольких часов. Такая лихорадка обычно соответствовала случайному одно-двухразовому приему лекарства.

Так, у больного 50 лет, инвазированного бычьим цепнем, 27 лет назад после однократного приема экстракта мужского папоротника возникли признаки непереносимости в виде резкой слабости, холодного пота и лихорадочного пароксизма. Прекращение лечения оказалось достаточным для восстановления хорошего состояния и нормализации температуры. Ранее больной принимал экстракт мужского папоротника 8 раз без осложнений.

В других случаях, особенно когда прием лекарств продолжался, лихорадочная реакция затягивалась на более длительные сроки и исчезала одновременно с прекращением лечения или вскоре после него. Нормализация температуры после отмены подозреваемого в плохой переносимости препарата является дифференциально-диагностическим признаком, как это можно видеть из следующего примера.

Больной Г., 70 лет, токарь, находился в клинике с 9/VIII по 27/IX 1952 г. Диагноз: острая тяжелая форма болезни Боткина, менингеальная лихорадка, гипертоническая болезнь (склеротическая стадия).

С 1-го дня пребывания в больнице проводилось комплексное лечение: диета, обильное питье, вливание 20 мл 40% раствора глюкозы одновременно с введением 5 единиц инсулина подкожно, а также применение сернокислой магнезии и сердечных средств.

Со 2-го дня пребывания в клинике (10/VIII) больному применяли камполол.

Состояние оставалось тяжелым, температура была высокой (рис. 9), аппетит отсутствовал, нарастала желтуха. 15/VIII ввиду случайного отсутствия в клинике камполола применение его было временно прекращено. С 1-го же дня отмены камполола температура снизилась до субфебрильной и оставалась такой до 22/VIII.

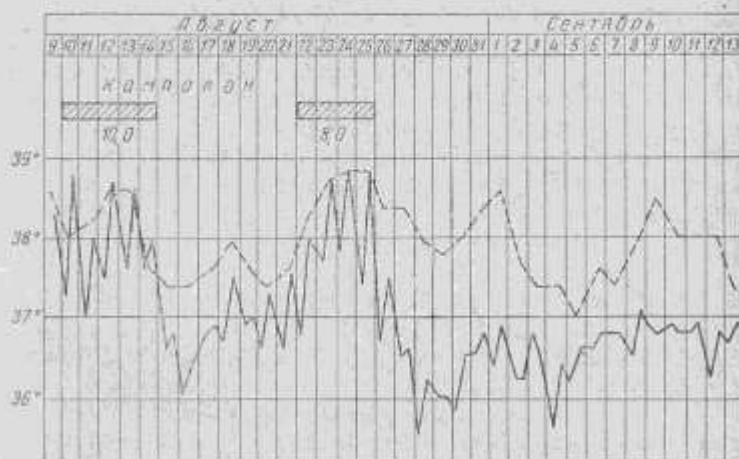


Рис. 9. Схема температурной кривой больного Г.

когда с возобновлением лечения кампололом она вновь повысилась до 38,2—39°. Общее состояние при этом стало угрожающим: большой впад в полную проstration, желтуха усилилась, в легких появились влажные хрипы, принятые за обычную пневмонию. Высыпаний на коже не было.

При рентгеноסקопии грудной клетки 21/IX патологических изменений в легочной ткани не обнаружено.

В крови особых сдвигов, за исключением анемии (Hb 45%), не наблюдалось; РОЭ ускорилась до 65 мм в час. Содержание билирубина в сыворотке увеличилось до 12,5 мг%.

Учитывая литературные данные и собственные наблюдения над больными со своеобразной реакцией непереносимости камполола при пернициозной анемии, гемолитической болезни и, наконец, при болезни Боткина, ухудшение состояния и лихорадку у больного мы расценили как признаки непереносимости камполола. Камполол отменен и назначен димедрол. Уже на 2-й день температура снизилась до нормальной, общее состояние стало быстро улучшаться, вскоре появился аппетит, исчезла желтуха.

27/IX больной по собственному желанию выписан в удовлетворительном состоянии с нормальным содержанием билирубина (0,62 мг%; реакция прямой) и холестерина (185 мг%) в сыворотке крови, но с несколько увеличенной печенью, замедленной сулемовой пробой (1,12) и ускоренной РОЭ (36 мм в час).

Следовательно, исчезновение лихорадки и быстрое улучшение состояния больного при прекращении лечения и рецидив всех тяжелых явлений с возобновлением лечения позволяют расценивать повышение температуры и сопутствующие ему патологические признаки как проявление непереносимости лекарства.

В более редких случаях, особенно если возникали грубые морфологические изменения во внутренних органах, лихорадка оставалась более или менее длительной срок и после отмены лекарств, обычно исчезая одновременно с органами проявлениями лекарственной аллергии. В одном случае у больного с непереносимостью апрессина, примененного по поводу гипертонической болезни, лихорадка держалась в течение 2 месяцев и после отмены препарата. Помимо лихорадки, у этого больного имелись и другие признаки лекарственной аллергии (сыпь, артралгии, лимфаденопатия, типичные изменения крови и пр.), что облегчало правильную оценку гипертермии. Температура нормализовалась только под влиянием лечения кортизоном.

Понижение температуры у больных с лекарственной лихорадкой было или критическим, или литическим.

Как правило, лихорадка при лекарственной непереносимости сопровождалась другими бесспорными признаками аллергии, в первую очередь различными сыпями, что облегчало ее правильную оценку. Более редко (у 45 больных) мы наблюдали лихорадку как изолированный симптом или в сочетании с менее известными проявлениями аллергии (миокардит, пневмонит, энцефалит и др.). В подобных случаях решать вопрос об истинных причинах повышения температуры бывает трудно. Традиционное представление о лихорадке как признаке исключительно инфекционного процесса в таких случаях нередко приводит к неправильной тактике врача, например к увеличению доз применяемых антибиотиков или сульфаниламидов, тогда как возникшая лекарственная аллергия диктует их отмену. Это может приводить к тяжелым последствиям.

Нам кажется, что повышение температуры, парадоксально возникшее на исходе заболевания во время успешного лечения тем или другим препаратом или даже вскоре после его окончания, всегда должно быть поводом для обсуждения возможности лекарственной этиологии лихорадки.

Затруднения в правильной оценке лихорадочной реакции возникают и в тех случаях, когда лихорадка сочетается с

сыпями на коже. В этих случаях больные все еще нередко госпитализируются в инфекционные отделения с подозрением на то или иное в зависимости от обстоятельств инфекционное заболевание.

Представление о механизме неспецифической медикаментозной лихорадочной реакции до настоящего времени не уточнено. Несомненно одно, что, помимо связи такой лихорадки с альтеративными поражениями сосудов и тканей, она может возникать и чисто рефлекторным путем без органических изменений во внутренних органах. Так, обширные тяжелые дерматиты нередко протекают с нормальной температурой, как это наблюдалось и нами, например, у больной с распространенной эритродермией при аллергии к аминазину, в то время как при высокой, даже гиперпиретической лихорадке изменений на коже и в других органах может не быть.

Особые трудности для правильной оценки лихорадки отмечаются у больных инфекционными заболеваниями при лечении их противомикробными средствами, например у больных активным туберкулезом при непереносимости стрептомицина или у больных затяжным септическим эндокардитом при лечении пенициллином или другими антибиотиками и т. д.

Исключение рецидива основного заболевания как источника повышения температуры в подобных случаях должно быть особенно тщательным.

Как правило, лекарственная лихорадка уступает действию глюкокортикоидов.

Таким образом, среди симптомов лекарственной болезни одним из наиболее частых является лихорадка. По нашим данным, повышение температуры наблюдается у 60,67% больных, из которых у 11% возникает субфебрилитет и у 50% — высокая и гиперпиретическая лихорадка. Нередко повышение температуры бывает ведущим признаком во всей клинической картине лекарственной непереносимости.

Тем не менее до последнего времени лихорадочная реакция является источником диагностических ошибок, так как среди практических врачей еще не изжито представление о прямой и исключительной связи повышения температуры с инфекцией. Поэтому нередко лекарственную лихорадку при успешном лечении инфекционных заболеваний эффективными противомикробными средствами все еще расценивают как проявление обострения процесса и без

достаточных обоснований продолжают лечение в тех случаях, когда возникают показания к его прекращению.

Кроме того, существует тенденция объяснять повышение температуры гуморально-токсическими механизмами и считать лихорадку проявлением «токсического» действия лекарств, в том числе и в тех случаях, в которых это не оправдано никакими другими условиями (свойства препарата, разовая и общая доза и т. д.). Между тем, как теперь хорошо известно, температурная реакция чаще бывает связана с гемодинамическими и нервнорефлекторными реакциями, широко встречающимися при аллергических процессах. Так, даже при хорошо изученных инфекционно-паразитарных лихорадочных заболеваниях, например малярии, трихинеллезе и некоторых других, повышение температуры связано, как это доказано теперь, не с жизнедеятельностью паразита, а с реактивным состоянием организма. В настоящее время получены убедительные экспериментальные и клинические доказательства возможности безлихорадочного течения этих бесспорно инфекционных заболеваний (Н. Н. Озерецковская, 1958, 1960).

Данные фармакологии показывают, что из собственно токсических процессов лихорадочная реакция характерна только для очень немногих из них (стрихнинная интоксикация); чаще интоксикации сопровождаются понижением температуры.

Следовательно, появление лихорадки во время лечения, в том числе инфекционных заболеваний, должно служить поводом для тщательного анализа всех возможных причин ее происхождения. При этом аллергическая природа лихорадки должна обсуждаться чаще, особенно в случаях сочетания лихорадочной реакции с другими аллергическими симптомами, среди которых большое место занимают поражения кроветворной системы.

Изменения крови

Связь классических форм патологии крови — апластической анемии, панмиелофтиза и агранулоцитоза — с антигенным действием лекарств в настоящее время общепризнана. Доказана иммунная природа и других цитопенических состояний — гемолитической анемии, тромбопении.

В то же время возможность иммунного происхождения лейкемии до сих пор считается спорной. Между тем то, что лейкоцитарная реакция может быть отражением опре-

деленных стадий антигенного раздражения, не вызывает сомнения. Убедительно доказано существование всевозможных лейкомоидных реакций иммунологической природы. По-видимому, если под заболеванием понимать реакцию организма, в том числе его кроветворной системы, на какую-либо вредность, то лейкомоидные реакции на антиген-раздражитель, в частности плохо переносимое лекарство, полностью подойдут под это определение. Противопоставление лейкомоидных реакций и лейкоемий как взаимно исключających, неравнозначных по патогенезу состояний кажется малообоснованным, тем более что в настоящее время доказана возможность истинной злокачественной метаморфозии любых пролиферативных процессов. Реактивные злокачественные опухоли хорошо известны как в экспериментальной практике, так и в клинике.

Исследования крови в период лекарственной непереносимости проведены нами у 255 из 300 больных; у 33 из них изменения крови были, несомненно, связаны с основным заболеванием и в дальнейшем не учитывались. Изменения крови, обусловленные лекарственной болезнью, наблюдались у 138 из 222 больных. Эти изменения были разнообразны и отражали сложное участие системы кроветворения в реакциях непереносимости; при этом отмечались как признаки угнетения кроветворения в виде анемии, агранулоцитоза, тромбоцитопении, панцитопении вплоть до панмиелофтиза, так и симптомы раздражения костного мозга в виде различной величины лейкоцитоза со значительным сдвигом влево, вплоть до лейкомоидных состояний.

У большинства больных отмечены изменения лейкоцитарного ряда. При этом наблюдались чаще реакции цитопенического типа, вплоть до тяжелого агранулоцитоза у 28 больных со смертельным исходом у 4 из них. Количество лейкоцитов у больных этой группы колебалось от 3500 до 600 в 1 мм^3 .

Больная Г., 60 лет, медицинская сестра, в прошлом никогда не болела. С 1955 г. страдает хроническим холециститом с редкими и нетяжелыми приступами печеночной колики, в связи с чем последние 3 года придерживается диеты с ограничением жиров и раздражающих веществ, ежегодно бывает на курорте в Эссентуках, иногда проводит лечение тепловыми процедурами и антиспазмическими средствами. В течение всего этого времени состояние больной было вполне удовлетворительным.

В августе 1959 г. по поводу катара верхних дыхательных путей приняла несколько таблеток сульфадимезина. Лечение протекало без осложнений.

3/IX 1959 г. направлена в хирургическое отделение по поводу внезапно начавшегося третьего за время болезни приступа печеночной колики с жалобами на боли в области правого подреберья, рвоту пищей и желчью, повышение температуры, судороги в ногах.

При поступлении состояние больной средней тяжести, температура 38,0°. Питание повышено, телосложение правильное. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Губы синюшные. Лимфатические узлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат не изменен. Границы сердца в пределах нормы, тоны приглушены, пульс 88 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 105/65 мм. Язык обложен беловатым налетом. Живот тучный. При пальпации

имелись умеренное напряжение и болезненность в правом подреберье. Печень, желчный пузырь и селезенка не пальпировались, перитонеальных явлений не было. Признаков органического поражения нервной системы не отмечалось.

Картина крови: Hb 13,3 г%, эр. 4 310 000, л. 4300, п. 12%, с. 67%, лимф. 19%, мон. 2%; цветной показатель 0,93.

В сыворотке: билирубин 1,92 мг% (по ван ден Бергу), реакция непрямая; холестерин 137,5 мг%.

Моча и кал без изменений. Все три порции дуоденального содержимого без отклонений от нормы.

В приемном покое больной введено подкожно 1,5 л физиологического раствора с добавлением 60 мл 40% раствора глюкозы и 100 мл 0,5% раствора новокаина; предписан покой и обильное питье, положен лед на живот и назначен пенициллин внутримышечно по 200 000 ЕД 2 раза в сутки.

Под влиянием лечения состояние больной быстро улучшилось, уменьшились и затем исчезли боли в правом подреберье, постепенно перестала беспокоить тошнота, температура литически снизилась сначала до субфебрильной, а затем до нормальной. 5/IX суточная доза пенициллина была уменьшена до 200 000 ЕД (по 100 000 ЕД 2 раза в день). Это было единственное лекарство, которое больная получала в тот период. К тому времени она стала отмечать, что плохо переносит инъекции пенициллина: «после укола становилась как пьяная». 10/IX без видимой причины у больной повысилась температура до малой субфебрильной. Несмотря на это, в связи с предстоящей холецистографией в 8 часов вечера она приняла 4 г билитраста. Утром 11/IX состояние больной оставалось удовлетворительным, хотя температура была субфебрильной. Холецистография проведена без осложнений, но желчный пузырь не выявился. К вечеру температура повысилась до 37,8° (рис. 10), появились головная боль, резкая общая слабость, а на следующий день, 12/IX, — зуд и пятнистые высыпания вокруг

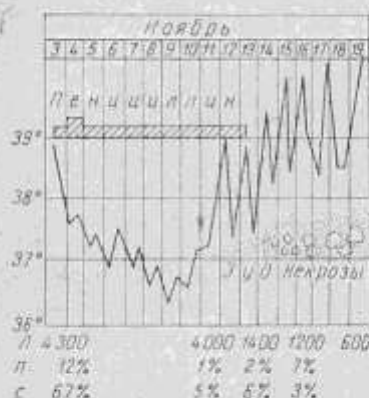


Рис. 10. Схема температурной кривой больной Г.

локтевых суставов и на бедрах. В крови выявлен агранулоцитоз (палочкоядерных 1%, сегментоядерных 5%, лимфоцитов 82%) и умеренная лейкопения (4000).

Лечащим врачом назначен хлористый кальций; лечение пенициллином по 100 000 ЕД 2 раза в сутки продолжено. Состояние больной продолжало быстро ухудшаться: температура повысилась до 39° и стала тектической с суточными размахами до 2°. Сыпь распространилась на внутреннюю поверхность предплечий и ягодицы, появились вначале единичные и небольшие пузыри на ягодицах и левом бедре, которые быстро увеличивались, лопались и обнажали некротизированные участки кожи; вскоре возникла боль при глотании. Изменений во внутренних органах не было. 14/IX количество лейкоцитов снизилось до 1400, из них палочкоядерных 2%, сегментоядерных 6%. К этому времени был отменен пенициллин и назначен пирамидон с аспирином, а затем стрептоцид внутрь. С 16/IX больная стала получать синтомициновую эмульсию местно на область некрозов, димедрол и аскорбиновую кислоту внутрь. Однако состояние ее прогрессивно ухудшалось; с 17/IX больная впала в полубессознательное состояние, пернодами была возбуждена. Температура повысилась до 40—40,2°. Сыпь распространилась на еще большие поверхности кожи, увеличилось количество и размеры некротических участков. Особенно большие очаги некрозов были в области инъекций пенициллина на ягодицах, где они достигали размеров крупной ладони. Тоны сердца стали глухими, тахикардия (пульс 120 в минуту). В нижних отделах легких выслушивались необильные влажные хрипы. В крови количество лейкоцитов снизилось до 1200 (палочкоядерных 7%, сегментоядерных 3%), а затем до 600 в 1 мм³. В пунктате костного мозга отмечены изменения, характерные для агранулоцитоза: в мазках клеточные элементы крови отсутствовали. Препараты содержали большое количество плазматизированных ретикулярных клеток и склеенных эритроцитов.

Тяжелое общее состояние больной, высокая лихорадка, зудящие буллезно-некротические высыпания на коже, агранулоцитоз с признаками аплазии костного мозга, отсутствие признаков обострения основного заболевания (боли в животе, диспепсические расстройства) давали возможность полностью исключить холецистит как причину этих изменений. Отсутствие изменений во внутренних органах не позволяло объяснить ухудшение состояния каким-либо другим, приходящим заболеванием. В то же время все признаки вполне соответствовали клинической картине лекарственной непереносимости.

Плазматическая метаплазия костного мозга подтверждала иммунную природу агранулоцитарной реакции.

Все примененные до этого лекарства были отменены. Больной перелито 250 мл эритроцитарной массы, применены кортизон по 50 мг 2 раза в день, глюкоза со строфантинном. Однако состояние больной продолжало оставаться очень тяжелым. 19/IX наступила смерть.

Клинический диагноз: острый агранулоцитоз; некротическая ангина; множественные некрозы кожи ягодиц, области локтевых суставов, слизистой оболочки рта; хронический холецистит; двусторонняя гипостатическая пневмония.

На секции обнаружены обширные очаги некрозов в области предплечий, на левом бедре и ягодицах, множественные кровоиз-

лияния на коже туловища. Очаги некроза располагались также на слизистой оболочке языка, в миндалинах, в гортани. Отмечались резкое полнокровие слизистой оболочки трахеи и бронхов, точечные кровоизлияния в плевре и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Селезенка несколько увеличена, малинового цвета, костный мозг бедра, грудины, позвоночника, ребер красного цвета. Желчный пузырь в мощных сращениях содержал камни и немного слизистой жидкости.

При микроскопическом исследовании в препаратах костного мозга многих костей обнаружены лишь единичные зрелые лейкоциты, значительное количество миелобластов и преобладание крупных одноядерных клеток типа ретикулярных. Ретикулярная строма хорошо выражена, многие ретикулярные клетки плазматизированы. Эритропоэз не нарушен. В селезенке отмечена гиперплазия ретикуло-эндотелия синусов, в миндалинах — обширные некрозы с колониями микробов. В коже имелись некроз дермы, распад мышечных волокон, отек подкожной жировой клетчатки, плазматическое пропитывание, фибринозный некроз с воспалительной инфильтрацией стенок многих артерий. В трахее обнаружены кровоизлияния в подслизистом слое, в печени — резкая жировая дистрофия, в желчном пузыре — склероз стенки. В остальных органах особых изменений не найдено.

Патологоанатомический диагноз: острый агранулоцитоз (язвенно-некротический тонзиллит, глоссит, ларингит, очаги некроза в коже конечностей и ягодиц, геморрагический трахеобронхит, распространенные точечные кровоизлияния в кожу туловища, плевру, слизистую оболочку желудка и кишечника, гиперплазия селезенки); хронический калькулезный холецистит (камни и водянка желчного пузыря); дистрофия внутренних органов.

Следовательно, морфологические изменения (васкулиты в коже, язвенно-некротические поражения слизистой оболочки ротовой полости и верхних дыхательных путей, аплазия с ретикулярно-плазматической метаплазией костного мозга) подтверждали аллергическую природу бывшего у больной клинического синдрома.

Возникновение аллергического состояния в период реконвалесценции от основного заболевания вслед за эффективным лечением пенициллином, отсутствие других причин, объясняющих состояние больной, позволяют связывать его с непереносимостью пенициллина.

Больная на протяжении последних 2 недель до возникновения аллергической реакции никаких препаратов, кроме пенициллина, не получала. К тому же агранулоцитоз развился одновременно с типичной кожно-лихорадочной реакцией. Продолжение лечения пенициллином, как и последующее введение лекарств, угнетающих костный мозг (пирамидон, стрептоцид), несомненно, способствовало ухудшению состояния и тяжелому исходу.

Заключение. У больной 60 лет с обострением калькулезного холецистита применение сравнительно небольших количеств пенициллина осложнилось тяжелой лекарственной болезнью с высокой лихорадкой, буллезно-некротическим дерматитом, ретикулярно-плазмочитарной пролиферацией костного мозга и агранулоцитозом, послужившей непосредственной причиной смерти больной.

Способность пенициллина сенсibilизировать организм и вызывать различные клинические проявления непереносимости в настоящее время широко известна. В частности, о тяжелых буллезных и некротических дерматитах при применении этого антибиотика сообщали Farrington и Tamura (1947), Langdon (1950), Nelson и Braslow (1953). Имеются единичные сообщения и о пенициллиновом агранулоцитозе. Так, Spain и Clark (1946) сообщили о больном, который одновременно с другими лекарствами получал пенициллин до и после цекостомии. При этом количество лейкоцитов снизилось до 2800 и 100 в 1 мм^3 вместо 13 000 до лечения. Нейтрофилы полностью исчезли из крови. Несмотря на то что после отмены пенициллина количество лейкоцитов увеличилось до 10 000, больной скончался.

Реакции агранулоцитарного типа возникали не только при развернутой клинической картине лекарственной болезни, но и в виде изолированного синдрома. При этом самочувствие больных нередко оставалось удовлетворительным, а изменения в крови выявлялись при случайном исследовании или присоединении вторичной инфекции.

Принято связывать появление реакций со стороны крови с химической структурой лекарственных веществ: считают, что лекарства, имеющие в своем составе бензольное ядро, оказывают более прямое действие на костный мозг. Однако несомненны поражения кроветворной системы и при применении веществ с более простой структурой. Так, мы наблюдали агранулоцитарные реакции при непереносимости салициловых препаратов, тронацина и др.

Лейкоцитоз (свыше 8000) имел место у 71 больного. Количество лейкоцитов колебалось от 8400 до 50 000 в 1 мм^3 . Лейкоцитоз сопутствовал обычно наиболее остро и тяжело протекающим формам лекарственной непереносимости. Особенно высокий лейкоцитоз наблюдался у больных с неспецифическими (медикаментозными) изменениями в легких. Так, у больной с пневмонитом на почве непереносимости сульфаниламидов количество лейкоцитов достигало 32 000; при этом лейкоцитоз был выражением не активно-

сти инфекционного процесса, а остроты аллергического состояния, обусловленного изменением реактивности организма.

Следует отметить, что ни степень лейкопении, ни выраженность лейкоцитоза не определяли прогноза заболевания, как это подчеркивалось и другими клиницистами (Е. А. Кост, 1952; Н. В. Бедаева, 1958). У больных с лекарственной непереносимостью можно наблюдать большие и довольно быстро наступающие колебания числа лейкоцитов. Так, у одной нашей больной с непереносимостью сульфатназола количество лейкоцитов в 1 мм³ крови увеличилось в течение 2 дней с 3700 до 12 500, у другой с непереносимостью стрептоцида — в течение 3 дней с 3600 до 37 000.

Можно полагать, что столь значительные колебания отражают достаточную широту функциональных возможностей системы кроветворения.

Помимо изменений общего количества лейкоцитов, при лекарственной непереносимости изменяется их качественный состав, что отражается в лейкоцитарной формуле. По данным литературы, наиболее типичным для медикаментозной, как и для всякой другой, аллергии является поражение гранулоцитов, вплоть до агранулоцитоза (Madison и Squier, 1934; Dameshek, 1934; П. М. Киреев, 1938; Johnson, 1943; Fisher с сопр., 1947; Discombe, 1952; Steinberg с сопр., 1953, и др.). Однако можно отметить и другие разнообразные изменения.

Эозинофилия от 6 до 50,5%, связанная с лекарственной непереносимостью, констатирована нами у 114 из 255 обследованных гематологически больных (44,9%). По данным И. А. Кассирского и сотрудников (1958), при непереносимости антибиотиков эозинофилия встречается еще чаще (63,5%). Степень выраженности эозинофилии была различной. У подавляющего большинства больных количество эозинофилов не превышало 20%: у 64 больных количество эозинофилов составляло 6—10%, у 21—11—20%, у 13—21—30%, у 4 больных — свыше 30%. Как правило, увеличение числа эозинофилов в крови возникало у больных с замедленным типом лекарственной непереносимости в период наибольшей выраженности клинических проявлений. Эозинофилия чаще всего сочеталась с крапивницей, сыпями, артралгиями, а также неспецифическими воспалительными изменениями во внутренних органах, особенно в легких и сердце (тканевые эозинофильные инфильтра-

ты). Тканевые эозинофильные инфильтраты протекают с наиболее значительной эозинофилией в периферической крови. Так, среди наших больных наибольшая эозинофилия отмечена при инфильтративных изменениях в легких (55%) и сердце (27%). В подобных случаях увеличение числа эозинофилов возникало одновременно с другими клиническими признаками непереносимости. В тех более редких случаях, когда эозинофилия сопутствовала лекарственным реакциям немедленного типа, число эозинофилов увеличилось в более поздние периоды.

У отдельных больных эозинофилия встречалась как изолированный синдром, особенно при непереносимости пенициллина, тиамина, камфары и некоторых других лекарств. В подобных случаях, не нарушая существенно самочувствия больных, эозинофилия является показателем реактивной перестройки организма и, следовательно, сигналом для тщательного критического пересмотра проводимого лечения. После отмены препарата-антигена число эозинофилов в ближайшие дни обычно приходит к норме; при необходимости продолжить лечение целесообразно принять меры профилактики лекарственной непереносимости, так как вслед за эозинофилией могут появиться и другие, более тяжелые клинические симптомы аллергии, как мы это наблюдали у больной с непереносимостью камфары.

Больная Т., 50 лет, домашняя хозяйка, находилась в клинике с 16/IX 1959 г. по 6/II 1960 г. Диагноз: ревматический митральный порок сердца (стеноз и недостаточность); нарушение кровообращения с застоном в большом и малом круге; астения; вегетативная дистония; правосторонняя плексальгия; деформирующий спондилит грудного отдела позвоночника; непереносимость камфары. Поступила с жалобами на одышку в покое, сердцебиения, отеки.

Аллергических заболеваний в прошлом не было.

В 1935 г. после ангины перенесла первую атаку ревматизма с полиартритом. В 1936 г. диагностирован порок сердца. В 1937 и 1942 гг. наблюдались повторные суставные атаки ревматизма. С 1953 г. стали беспокоить одышка при ходьбе и сердцебиения, с 1954 г. — отеки на ногах. С этого времени неоднократно лечилась по поводу декомпенсации сердечными и мочегонными средствами, в том числе часто применялись инъекции камфары, последний год почти ежедневно, без осложнений. Последнее ухудшение состояния началось с августа 1960 г.

При поступлении состояние средней тяжести, положение вынужденное, питание снижено. Выраженный цианоз губ и щек. Отеки на ногах и поясице. Со стороны сердца изменения, характерные для ревматического митрального порока сердца (стеноза и недостаточности) и относительной недостаточности трехстворчатого клапана. Мерцательная тахикардия с дефицитом до 46 в минуту. Артериальное давление 100/60 мм. Признаки нарушения кро-

воображения в большом и малом круге (застойные легкие, печень, селезенка). Кровь и моча не изменены.

Больную лечили строфантином и мочегонными средствами, причем ежедневно производились инъекции масляного раствора камфары по 2 мл на ночь.

В течение 1-го месяца состояние больной постепенно улучшалось: увеличился диурез, уменьшились одышка и цианоз, улуч-

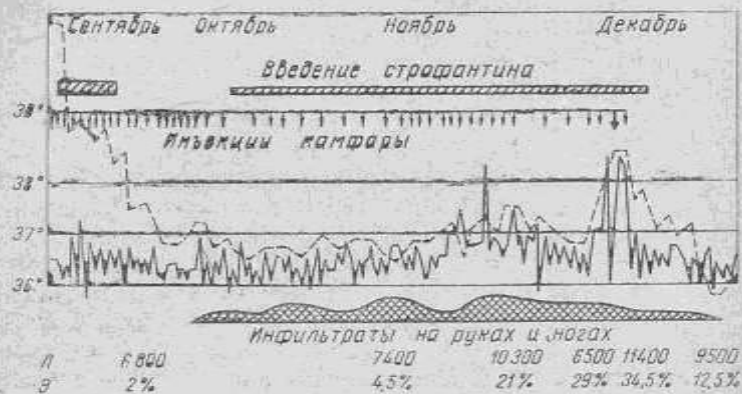


Рис. 11. Схема температурной кривой больной Т.

шился сон, исчезли отеки брюшной стенки и поясницы. Печень оставалась увеличенной, продолжала пальпироваться селезенка. Периодически появлялись и исчезали застойные явления в легких.

Приблизительно через месяц от начала лечения в клинике (21/X) появились инфильтраты на месте инъекций камфары на бедрах, а вскоре (30/X) аналогичные изменения возникли на левом, а затем и на правом плече. В то же время отмечен лейкоцитоз (10 300) и эозинофилия (21—31,5%). В течение последующих 15 дней наблюдалось появление и нарастание слабости, периодически повышение температуры до 37,5—38°, что связывалось с инфильтратами на плечах и бедрах, которые расценивались как гнойные. Инъекции камфары продолжались.

4 и 5/XII после очередных инъекций камфары по вечерам отмечалось внезапное резкое ухудшение состояния со спутанностью сознания, появлением клонических судорог, усилением цианоза и одышкой, падением пульса, вплоть до полного его исчезновения, снижением артериального давления до 40/0 мм. Состояние улучшалось после внутривенного введения глюкозы со строфантином: появлялся пульс, уменьшался цианоз, артериальное давление повышалось до 120/80 мм. Постепенно бодрая начинала реагировать на окружающее и отвечать на вопросы, хотя речь в первое время была смазанной. После каждого приступа температура повышалась с ознобом до 38 и 39,5° (рис. 11), в легких, преимущественно слева, выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы, которые давали основание подозревать наличие очаговой пневмонии, в связи

в чем больной проводилась антибиотикотерапия. К утру состояние больной становилось вполне удовлетворительным. Пульс был 98 в минуту. 6/XII после очередной инъекции камфары все явления повторились. Кроме того, появились четко констатируемое значительное увеличение селезенки, стойкий очаг влажных хрипов в левом легком, тахикардия (пульс до 100 в минуту), увеличение числа эозинофилов до 34,5%.

С учетом связи, установленной между инъекциями камфары и появлением указанных изменений, заподозрена лекарственная аллергия.

Камфара отменена. Вечером 7/XII и в дальнейшем приступов не было, состояние больной не ухудшалось, хотя оставалась одышка до 32 в минуту и высокая температура — 38,2°. В легких определялся пневмонический очаг, трактованный как эозинофильный инфильтрат.

В дальнейшем состояние больной хорошее, через сутки исчезли признаки воспаления легких, хотя в течение 4 дней оставалась потливость; постепенно сократилась до прежних размеров селезенка. Количество эозинофилов уменьшилось до 10%. Больная выписана из клиники в относительно удовлетворительном состоянии.

Заключение. У больной 50 лет с декомпенсированным ревматическим митральным пороком сердца отмечены явления непереносимости камфары в виде больших плотных инфильтратов на местах ее введения, лейкоцитоза до 11 400, эозинофилии до 34,5%, сосудистых расстройств и эозинофильного инфильтрата в легких, увеличения селезенки, приступов судорог с кратковременной потерей сознания. Признаков токсического действия камфары не было, так как больная получала только небольшие лечебные дозы препарата. Seife и Leon (1954) наблюдали почти аналогичный синдром при закапывании масляного раствора камфары в нос.

Значение эозинофилии пока не ясно. Эозинофилам придают большое детоксицирующее значение, так как в физиологических условиях они обычно обнаруживаются вблизи тканей, соприкасающихся с окружающей средой (субэпидермально, субсерозно и т. д.). Полагают, что увеличение числа эозинофилов при аллергии связано с выделением в месте реакции антиген — антитело большого количества гистамина, в обезвреживании которого они принимают участие. Не исключается связь эозинофилов с формированием ответных иммунологических реакций. Возможно, подтверждением последнего служит факт исчезновения эозинофилов из крови в периоды наиболее острых проявлений лекарственной непереносимости (анафилактический шок, острый буллезный дерматит, острый агранулоцитоз и т. д.)

вследствие угнетения иммунологической активности под влиянием антигенного перераспределения.

Анэозинофилия в период острых проявлений лекарственной непереносимости наблюдалась нами у 36 больных (14,2%). Можно отметить, что анэозинофилия была у наиболее тяжелых наших больных и в наиболее тяжелые периоды болезни. В частности, у большинства умерших больных лекарственная непереносимость протекала с анэозинофилией. В случаях благоприятного течения лекарственной болезни анэозинофилия сменялась эозинофилией, иногда довольно высокой и длительной.

Следовательно, не только эозинофилия, но и анэозинофилия свойственна лекарственной непереносимости. У наших больных в острые периоды тяжелых форм лекарственной болезни эозинофилы вовсе исчезали из крови и появлялись вновь с улучшением состояния больных, отражая этим общие закономерности реакции организма на различные, в частности инфекционные, воздействия. В подобном случае, очевидно, эозинофилию можно считать показателем хорошей реактивности.

Нейтропения, включая агранулоцитоз, отмечена нами у 91 (35,3%) из 255 больных. Степень ее была различной — от сравнительно небольшого уменьшения числа нейтрофилов (55—40%) до полного исчезновения их из крови. При этом нейтропения чаще сочеталась с уменьшением общего числа лейкоцитов, реже отмечалось нормальное или повышенное их количество. У 8 больных в периферической крови, несмотря на нейтропению, содержались молодые формы лейкоцитов; у 8 других больных этой группы они появились в период нормализации крови. Степень нейтропении обычно не отражала тяжести заболевания, как это отмечено и другими авторами (Serúveda с сотр., 1952; Н. В. Беляева, 1958). В отдельных случаях при изолированном неосложненном агранулоцитозе может не страдать и общее состояние. Так, одна из наших больных с непереносимостью пирамидона в период острого агранулоцитоза совершила поездку из Крыма в Москву, что не отразилось на дальнейшем благоприятном течении лекарственной болезни.

Однако нейтропения не является единственным выражением лекарственной аллергической реакции крови. У 75 (29,4%) из 255 больных лекарственная непереносимость протекала с нейтрофилиезом, обусловленным не только увеличением количества сегментоядерных, но и появлением большого числа молодых, главным образом палочкоядер-

ных, реже (у 14 больных) и более молодых (вплоть до мие-
лобластов) форм. Правильная оценка лекарственного ней-
трофилеза была особенно затруднительна в силу традици-
онного связывания реакций этого типа с инфекционным
процессом. Правильная оценка этих изменений крови обыч-
но облегчалась одновременным появлением других симпто-
мов лекарственной аллергии и характерной для нее дина-
микой всех, в том числе кровяных, признаков.

Между этими крайними формами реакций нейтрофиль-
ного ряда клеток крови существуют незаметные переходы
как у разных больных, так и у одного и того же больного в
различные периоды лекарственной болезни. По-видимому,
изменение состава периферической крови является резуль-
татом поражения костного мозга и отражает сложные, в
настоящее время еще трудно учитываемые взаимоотноше-
ния между величиной антигенного раздражения и силой
ответной реакции организма и их динамику. Обычно изме-
нения белой крови довольно быстро исчезали с отменой
плохо переносимого препарата. В отдельных случаях об-
ратное развитие их задерживалось, а иногда и не происхо-
дило вовсе. Процесс становился хроническим. Особенно ча-
сто такая ситуация возникала при реакциях агранулоци-
тарного типа. Однако подобные стойкие патологические ре-
акции крови возможны и в случаях, протекающих с лей-
коцитозом. При этом изменения в крови по существу на-
чинают напоминать обычный лейкоемический процесс. Осо-
бенно отчетливым это сходство бывает в тех случаях, когда
в крови появляются и молодые клеточные формы. Суще-
ствование переходов между нейтропенией и нейтрофилезом
в стадиях острой лекарственной непереносимости позволя-
ет ставить вопрос о наличии переходов между медикамен-
тозным агранулоцитозом и лейкоемидными, а возможно, и
истинно лейкоемическими реакциями. Вопрос этот в на-
стоящее время пока не решен, однако предположение о воз-
можности перехода агранулоцитоза в лейкоемидный (лей-
кемический?) процесс при нарушении вследствие аллергии
регуляторных воздействий на костный мозг, по-видимому,
допустимо.

У 12 больных в период главным образом затяжных ле-
карственных гемопатий исследовался костный мозг. В слу-
чаях агранулоцитоза обычно находили опустошенный, бед-
ный клетками костный мозг. Глубоких изменений в кост-
ном мозгу при лейкоемидных реакциях мы не выявили,
что, по-видимому, отражает более ранние стадии процесса.

У 19 больных отмечена тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома. Связь кровоточивости вследствие тромбоцитопении с антигенным действием лекарств в настоящее время общепризнана. Доказана иммунная природа этих состояний (Ackroyd, Dameshek, Dausset, Moeschlin, Hoigné). В то же время у 6 других больных выявлен тромбоцитоз до 610 000 в 1 мм³.

Возможность тромбообразования при лекарственной болезни почти совершенно не изучена. В литературе имеются лишь описания отдельных случаев тромбозов периферических сосудов при лекарственной аллергии (Schmid, 1953; Barber и McIlwaine, 1957).

Из 300 больных лекарственной болезнью у 6 (2%) мы отметили возникновение тромбов крупных сосудов (артерий у 1, вен у 5) в непосредственной связи с непереносимостью лекарств. Из этих больных 2 были женщины и 4 — мужчины в возрасте 46—70 лет. Лечение проводилось по поводу катара верхних дыхательных путей, перифокальной пневмонии при пневмосклерозе, рака желудка и хронической бензолной интоксикации. Лекарственная болезнь развилась вследствие непереносимости антибиотиков у 3 больных, меркузала у 1, сульфаниламидов и антибиотиков у 1, многих лекарств у 1 больной. У 5 больных лекарственная болезнь протекала по типу замедленных аллергических реакций, у 1 больного дважды развивался смертельный анафилактический шок. У 3 больных тромбоз возник в до того не измененных сосудах, у 3 других появление тромбов было обусловлено как основным заболеванием, так и изменениями сосудов вследствие лекарственной болезни.

Патогенез возникновения тромбов при лекарственной болезни не изучен. У наших больных показатели так называемого геморрагического статуса (свертываемость крови по Бюркеру, время кровотечения по Дукке, протромбиновое время по Квику) были в пределах нормы. Это позволяет предполагать, что тромбообразование при лекарственной непереносимости связано не столько с изменениями свертывающих и противосвертывающих факторов, сколько с поражением сосудистой стенки. Как известно, поражение сосудов, особенно артерий мелкого и среднего калибра, признается одним из типичных проявлений лекарственной, как, впрочем, и всякой другой аллергии (А. И. Абрикосов, И. В. Давыдовский, А. И. Струков, Б. И. Мигунов и др.).

Тромбозы и тромбоцитопении при лекарственной болезни могут развиваться независимо друг от друга или одновременно, как это наблюдалось нами у 1 больной с хронической бензолной интоксикацией.

Изменения красной крови у наших больных с лекарственной непереносимостью встречались гораздо реже. Анемия отмечена нами у 15 из 222 больных, причем у 4 возникновение ее связано с острым гемолизом на почве непереносимости стрептоцида (у 2), пирамидона (у 1) и антибиотиков (у 1 больного). У остальных 11 больных анемия явилась следствием более сложных влияний на костный мозг. Анемия обычно развивалась в острый период лекарственной непереносимости, как правило, одновременно с другими ее проявлениями, и быстро исчезала после отмены лекарства, иногда даже без какого-либо дополнительного гемостимулирующего воздействия.

У 1 больного с непереносимостью синтомицина развился тяжелый панмиелофтиз, послуживший причиной смерти. Синтомицин (хлорамфеникол) зарекомендовал себя как препарат, избирательно вне зависимости от применявшихся доз поражающий систему кровообращения. Однако подобные состояния встречаются и при аллергии к другим препаратам. Так, обратимую панцитопению при лечении сульфаниламидами наблюдали Johnson и Korst (1961), смертельные апластические анемии при применении сульфаниламидов — Steele (1950), Holsinger с сотрудниками (1958).

В быстро протекавших случаях легкой лекарственной непереносимости последняя обычно не влияла на РОЭ и показатели РОЭ соответствовали течению основного заболевания. У 52 больных РОЭ значительно ускорилась (до 50—60 мм в час) и отражала динамику основных проявлений лекарственной непереносимости. Максимальное ускорение РОЭ — до 100 мм в час — было отмечено нами у 1 больной болезнью Боткина при непереносимости кампидона. Эта цифра тем более показательна, что при болезни Боткина наблюдается тенденция к замедлению РОЭ.

Биохимические сдвиги в крови при лекарственной болезни систематически не изучались, так как трактовка получаемых данных, как правило, бывает затруднена из-за нередкой эфемерности проявлений лекарственной аллергии и наличия основного заболевания, часто существенно изменяющего эти показатели. Можно лишь отметить, что осадочные пробы и содержание билирубина изменяются,

как правило, у тех больных лекарственной болезнью, у которых в процесс вовлекается печень. Эти изменения подробно рассмотрены ниже. Остаточный азот обычно повышается в случаях тяжелого поражения почек.

Таким образом, при лекарственной болезни наблюдаются разнообразные, но мало специфические изменения в крови. Эти изменения периферического или центрального происхождения при лекарственной непереносимости являются, как правило, следствием иммунных процессов, обусловленных наличием лекарства-антигена. Патогенез их сложен и в настоящее время до конца не изучен. В ряде случаев удастся проследить основные формы аллергической альтерации клеток крови или костного мозга. Так, цитопения, по-видимому, есть результат аллергической альтерации клеток крови или мозга при панмиелофтизе. Лейкемоидные реакции являются следствием пролиферативных процессов в одном, нескольких или всех ростках костного мозга. Можно полагать, что в тех случаях, в которых пролиферация бывает чрезмерной и не подвергается обратному развитию, создаются условия для перерастания процесса из лейкемоидного в лейкемический. Считают, что клиническое выражение гематологических реакций до некоторой степени связано с силой антигенного раздражителя: в случаях сильного антигенного раздражителя преобладают реакции альтерации — распада клеток, в случаях более слабого антигенного воздействия преобладают реакции пролиферации.

Помимо иммунных, существуют и некоторые другие неаллергические механизмы гематологических реакций при применении лекарств. Так, эозинофилия может быть следствием простой мобилизации организмом эозинофилов для утилизации гистамина иного происхождения. Не отражая более тяжелых повреждений организма, эозинофильные реакции часто текут бессимптомно, полностью обратимы в определенных пределах, но являются показателем измененной реактивности организма и могут быть предвестниками более тяжелых аллергических состояний. Отсутствие эозинофильной реакции или исчезновение эозинофилов из крови является показателем ареактивности организма или состояния «тканевого шока» как следствия перераздражения.

В других случаях удастся отметить некоторую зависимость гематологических реакций от химической структуры препарата; например, значительная частота апластической

анемии при применении хлорамфеникола, по-видимому, объясняется его токсическими свойствами. Это дает основание предполагать наличие иных, пока еще неизвестных, механизмов возникновения подобных реакций крови.

Все шире становятся известны медикаментозные ферментно-дефицитные гемопатии.

Таким образом, вопрос о том, какие формы гематологических изменений наиболее достоверно отражают сущность цитологических сдвигов, вызванных антигеном, в каждом отдельном случае должен решаться особо. Кроме того, наряду с дифференцированной кроветворной тканью в костном мозгу содержится в значительном количестве недифференцированные ретикулярные клетки, которые также могут принимать определенное участие в иммунных процессах.

Поражение лимфатических узлов и селезенки

Увеличение лимфатических узлов и селезенки как проявление аллергических реакций известно давно. Лимфаденопатия является одним из обязательных симптомов сыпноточечной болезни. Между тем оценить сущность этой системной реакции оказалось возможным только в свете современных исследований. В настоящее время доказано, что селезенка, лимфатические узлы и костный мозг являются главным местом образования антител. Как было показано в экспериментах на кроликах, иммунизированных кристаллическим бычьим альбумином, и цитологическими исследованиями регионарных лимфатических узлов, проведенными с помощью биопсии у лиц, подвергавшихся вакцинации внутрикожной и подкожной иммунизации (Good, 1954—1955), изменения в лимфатических узлах заключаются в следующем.

В 1—2-е сутки после введения разрешающей дозы антигена в ткани лимфатических узлов происходит пролиферация лимфоцитов и образование вторичных фолликулов; на 2—3-и сутки начинается пролиферация ретикулярных клеток с последующей метаплазией их в плазматические. Подобные изменения после однократной инъекции антигена могут держаться до 8—10 дней. Лимфатический узел при этом значительно увеличивается в размерах.

У людей через 4—5 дней после первой прививки в регионарных (паховых) лимфатических узлах были обнаружены: 1) пролиферация лимфоцитов; 2) пролиферация рети-

кулярных клеток; 3) нарастание числа первичных и появление вторичных фолликулов; 4) образование плазматических клеток при умеренном увеличении лимфатических узлов. Повторное введение антигена сопровождалось значительным усилением этих изменений.

Конкретная топография лимфаденопатии зависела в значительной степени от места введения антигена. В эксперименте при внутривенном введении антигена подобные изменения обнаруживались в селезенке и костном мозгу, при внутрибрюшинном — в лимфатическом аппарате брюшной полости и кишечника.

Мы наблюдали увеличение доступных пальпации лимфатических узлов в связи с реакцией на лекарства у 26 (8,67%) из 300 наших больных.

Обычно увеличивались узлы на шее, в над- и подключичных ямках, подмышечных впадинах и паховых областях. Нередко лимфаденопатия была довольно распространенной. На аутопсии погибших от лекарственной непереносимости можно было отметить гиперплазию лимфатических узлов в других, недоступных пальпации областях (корни брыжейки, паратрахеально и др.).

Увеличение лимфатических узлов чаще всего сопутствовало медикаментозному агранулоцитозу (у 11 из 26 больных), при этом у части больных лимфаденопатия, по-видимому, была связана не только с аллергией, но и с местными инфекционно-некротическими изменениями, например в миндалинах. Однако увеличение лимфатических узлов мы отмечали и в случаях неосложненного агранулоцитоза. У 8 из 26 больных лимфаденопатия сочеталась с распространенной лекарственной болезнью замедленного типа, у 5 — с различными другими ее проявлениями. У 2 больных увеличение лимфатических узлов было обусловлено выраженными местными аллергическими изменениями.

Как правило, гиперплазия лимфатических узлов происходила довольно быстро — в течение одних суток. Обычно они увеличивались до размеров фасоли или крушного боба, в одном случае при непереносимости пенициллина лимфатические узлы достигли величины грецкого ореха. Консистенция их обычно была мягко-эластической, пальпация в части случаев болезненна. Лимфатические узлы были подвижны, не спаяны с кожей, окружающей клетчаткой или между собой. Мы ни разу не наблюдали появления свищей, хотя этого и можно было ожидать, учитывая склонность лекарственных поражений к некрозам.

У 8 больных в период лекарственной непереносимости производилась пункция лимфатических узлов. При этом мы находили гиперплазию лимфоидной ткани без каких-либо указаний на специфические поражения.

Как правило, лимфатические узлы уменьшались до исходной величины одновременно с исчезновением других проявлений лекарственной болезни. В редких случаях, особенно при многократных рецидивах лекарственной непереносимости, редукция лимфатических узлов затягивалась, а у 4 больных они остались увеличенными. При повторных пункциях стойко гиперплазированных лимфатических узлов можно было отметить морфологические признаки метастазии лимфоидной ткани, характерные для ретикулозов, а в последующем и для клинически более очерченных форм поражения лимфоретикулярного аппарата (лимфогранулематоз, лимфатическая лейкемия). Аналогичные наблюдения были сделаны и другими авторами (Alexander, 1953).

У 76 из 300 наших больных имелось увеличение селезенки, причем у 40 из них спленомегалия была связана с основным заболеванием и нами не учитывалась. У 1 больной селезенка была удалена до возникновения лекарственной непереносимости, что, по-видимому, существенно не отразилось на течении последней.

У 36 больных спленомегалия была расценена как проявление лекарственной непереносимости. Однако и у этих больных механизм увеличения селезенки, по-видимому, был не всегда одним и тем же. Так, у 1 больного с непереносимостью пирамидона спленомегалия сочеталась с гемолитическим синдромом, у 3 — с гепатитом и у 32 больных — с лимфаденопатией или миелопатией.

У большинства больных увеличение селезенки было довольно ранним симптомом и появлялось обычно на 2—3-и сутки лекарственной болезни. Для лекарственной непереносимости, по нашим данным, характерно незначительное увеличение селезенки, которая в этих случаях обычно бывает безболезненной. У некоторых больных необходимо даже специальное более тщательное исследование, чтобы констатировать увеличение селезенки. По прекращении контакта с антигеном селезенка обычно очень быстро подвергается обратному развитию.

В тех случаях, когда лекарственная непереносимость принимает затяжное течение, селезенка остается увеличенной более длительные сроки, а в отдельных слу-

чаях гиперплазия селезенки становится одним из признаков системного процесса.

Таким образом, наличие признаков системной гиперплазии органов ретикуло-эндотелиальной системы в виде лимфаденопатии, спленомегалии и упомянутой раньше миелопатии является одним из доказательств антигенного характера воздействия медикаментов при лекарственной болезни.

Поражение суставов

Суставы, как известно, образуют отдельную физиологическую систему, принимающую участие в ответных реакциях организма на внешние воздействия. Значительная часть процессов при этом имеет реактивную неспецифическую природу, что делает понятным большую частоту артропатий при аллергических состояниях, в том числе при лекарственной непереносимости.

Поражение суставов при лекарственной непереносимости имеет черты острого системного суставного процесса и в большинстве случаев после отмены лекарства-антигена полностью обратимо. Последнее обстоятельство объясняет, по-видимому, сравнительно небольшое внимание к этому системному процессу при лекарственной болезни. Между тем в отдельных случаях лекарственная непереносимость может приводить к развитию тяжелых необратимых суставных изменений типа ревматоидного артрита. Подобные случаи, помимо практического, имеют большое значение для понимания закономерностей развития определенной группы заболеваний суставов. Мы наблюдали поражение суставов у 53 (17,67%) из 300 больных. При этом у 43 из них суставной синдром развился только как проявление лекарственной болезни; у 10 больных лекарственная аллергия усугубляла поражение суставов, свойственное основной болезни. Примером может служить обострение суставного синдрома под влиянием непереносимости бутадiona у больной ревматоидным артритом.

Поражение суставов выражалось болями обычно в крупных (у 17 из 43 больных) сочленениях без припухлости (у 10 из 17 больных) или с припухлостью (у 7 больных), которая бесследно исчезала одновременно с другими проявлениями лекарственной аллергии.

Поражения только мелких суставов у наших больных мы не отметили. Обычно мелкие суставы кистей, реже

стои, вовлекались в процессе одновременно с крупными суставами (у 26 из 43 больных). У некоторых из этих больных мелкие суставы были значительно изменены, например у больной с непереносимостью антибиотиков отмечались отеки, болезненность и резкое ограничение движений в суставах пальцев рук и боли в коленных и голеностопных суставах. Нередко у больных наблюдаются также боли в поясничном или других отделах позвоночника. Боли в суставах обычно бывают умеренные, ноющие или характера ломоты и усиливаются при движениях. В отдельных случаях они могут быть настолько интенсивными, что требуют применения наркотиков и вызывают болевые контрактуры. Нередко боли носят летучий характер, возникая то в одном, то в другом крупном суставе, что сближает их с ревматическими болями и дает основание некоторым авторам говорить о «лекарственном ревматизме». Суставной синдром, как, впрочем, и другие проявления лекарственной аллергии, имеет неспецифическую аллергическую природу, аналогично суставному синдрому при сывороточной болезни.

Правильной оценке суставного синдрома обычно способствует одновременное появление других, бесспорных признаков лекарственной непереносимости, например лекарственной крапивницы или сыпи и бронхиальной астмы. Дифференциальным признаком является исчезновение или быстрое уменьшение болей после отмены подозреваемого в плохой переносимости лекарства. Однако в редких случаях обратное развитие суставного синдрома задерживается, а в еще более редких, особенно при непрекращающемся применении медикамента-аллергена, «лекарственный ревматизм» может перейти в истинное заболевание суставов, что наблюдалось нами у одного из больных при непереносимости пенициллина, возникавшей неоднократно. В последних случаях хороший эффект дают кортикостероиды.

Суставной синдром при лекарственной болезни, особенно протекающей без поражения кожи или с более поздним появлением высыпаний, сопровождающийся высокой лихорадкой, служит обычно поводом для ошибочного диагноза острого ревматизма, хотя, как правило, боли при ревматизме бывают более интенсивными. В тех случаях, когда изменение этого ошибочного диагноза влечет за собой изменение и лечения, состояние больных быстро улучшается, что обычно подкрепляет ошибочное мнение врача о характере

болезненного процесса. В подобных случаях лекарственная болезнь остается нераспознанной и проходит под диагнозом ревматизма. В других случаях, когда этот ошибочный диагноз ведет к настойчивому продолжению того же или подобного лечения, состояние больных становится все более тяжелым, лекарственная болезнь приобретает прогрессирующее течение и иногда заканчивается гибелью больного.

Подобная ситуация может возникнуть и у больных с поражением суставов вследствие основного страдания. Усиление болей в суставах может трактоваться как обострение основного заболевания, что дает повод для продолжения или усиления проводимой терапии, усугубляющей болезненное состояние. Так, у больных системной красной волчанкой суставной синдром нередко появлялся или обострялся в период лечения антибиотиками или бутадионом, которое впоследствии приходилось отменять из-за появления и других симптомов лекарственной непереносимости.

Суставной синдром — одно из наиболее частых проявлений лекарственной непереносимости замедленного течения — типа сывороточной болезни; значительно реже он встречается при немедленных формах лекарственной аллергии, например в сочетании с отеком Квинке, анафилактическим шоком легкого течения или с бронхиальной астмой.

Суставной синдром при лекарственной непереносимости имеет все черты аллергического процесса: острое начало, бурное развитие, нередко одновременно с развитием других общих реактивных явлений, легучесть локализации и эфемерность существования, полное обратное развитие.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Поражение сердца и сосудов при лекарственной болезни распознается редко, главным образом в периоды распространенных ее проявлений. В литературе имеются отдельные разрозненные сообщения о поражении сердечно-сосудистой системы при лекарственной непереносимости. Так, стенокардию, развившуюся вследствие аллергии к пенициллину, описали Л. А. Штейнлухт и Е. В. Нечаева (1958). Rosenfeld с сотрудниками (1957) у больного с аллергией к гистамину наблюдали сильные загрудинные боли и характерные для острой ишемии миокарда изменения электрокардиограммы. У другого больного аналогичную картину

вызвал прием аспирина. В клинической картине у данного больного преобладали признаки бронхолегочной недостаточности: на электрокардиограмме отмечены высокие зубцы P_2 и P_3 , напоминавшие P pulmonale.

Развитие инфаркта миокарда после анафилактического шока у больных с высокой чувствительностью к различным антибиотикам описали Gupta (1957), Pflister и Price (1950).

Диффузный интерстициальный миокардит как проявление аллергии к сульфаниламидам, пенициллину, стрептомицину, фенилбутазону, фениндиону с гистологическим подтверждением наблюдали French и Weller (1942), Moore и Reed (1946), В. В. Сура с сотрудниками (1956), Н. И. Исмаилов с сотрудниками (1956), Hodgé и Lawrence (1957), Zeh (1963), Kerwin (1964).

Разнообразные поражения сосудов, в том числе крупных, как следствие аллергии к лекарствам описали Waugh (1952), Kern и Wimberly (1953), Honey (1956), Fang (1958) и др.

Клинические данные о состоянии сердечно-сосудистой системы в период лекарственной непереносимости имеются у 269 из 300 наших больных.

Различные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались у 177 из 269 обследованных должным образом больных, причем у 36 из них эти изменения были обусловлены в значительной степени основным заболеванием (подострый септический эндокардит, ревматизм, декомпенсированные пороки сердца и кардиосклероз и т. д.) и учитывались нами отдельно. У 141 больного изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы наступили и в большинстве случаев исчезли одновременно с другими симптомами лекарственной аллергии, что позволяет рассматривать эти изменения как одно из ее проявлений.

Среди лекарственных изменений сердечно-сосудистой системы можно отчетливо выделить две группы: 1) функциональные быстро проходящие нарушения, встречавшиеся чаще; 2) морфологические процессы, вплоть до тяжелых, служивших причиной гибели больных, возникавшие значительно реже.

Из функциональных расстройств наиболее часто отмечались нарушения ритма и гипотония, лихорадочная или коллаптоидная.

Расстройства ритма встречались при различных формах лекарственной болезни. Из них чаще всего наблюдалась

Тахикардия — от 80 до 130 в минуту (у 136 из 177 больных — 75,47%). У значительного большинства больных (114) тахикардия появлялась одновременно с лихорадкой, причем частота пульса обычно соответствовала повышенной температуре. У другой группы больных частота пульса и температура не соответствовали друг другу. Так, у 20 больных значительная тахикардия имела и при нормальной температуре. Несовпадение тахикардии и повышенной температуры дают основание предполагать самостоятельное происхождение каждого из этих симптомов. По-видимому, тахикардия при лекарственной непереносимости является отражением нарушения тех же регулирующих функций нервной системы, что и лихорадка.

Как правило, учащение сердечного ритма не приводит к тяжелым последствиям. У сердечных больных лекарственная тахикардия может значительно ухудшить состояние и привести к декомпенсации. Как всякий другой признак лекарственной болезни, тахикардия может быть единственным проявлением непереносимости препарата. У 87 из 136 больных пульс учащался до 100 в минуту, у 49 больных частота пульса колебалась от 100 до 120—130 в минуту. Помимо того, у 6 больных в период лекарственной аллергии появилось нарушение ритма в виде экстрасистол, пароксизмальной тахикардии или пароксизмальной мерцательной аритмии.

Появление нарушений ритма, в частности тахикардии, вне зависимости от лихорадочной реакции позволяет считать, что функциональные расстройства сердечной деятельности свойственны лекарственной аллергии так же, как лихорадка, сосудистая дистония и т. д.

Артериальное давление у больных лекарственной болезнью почти всегда понижается, обычно до 90/60—100/50 мм. В более тяжелых случаях давление может понизиться и еще больше. Особенно тяжелые нарушения сосудистого тонуса свойственны анафилактическому шоку, при котором диастолическое давление может за короткий период времени, нередко внезапно, упасть до нуля. Несомненно, гемодинамические нарушения, связанные с падением сосудистого тонуса, являются одним из важных звеньев в механизме внезапной смерти больных. Обнаруживаемая у погибших от анафилактического шока больных вазодилатация во внутренних органах служит отражением этих нарушений. При выздоровлении от лекарственной болезни артериальное давление довольно быстро, в течение не-

скольких часов, реже дней, возвращалось к нормальному. В случаях присоединения почечного процесса лекарственной этиологии артериальное давление в дальнейшем может стать и повышенным.

В случаях развития лекарственной непереносимости у больных гипертонией артериальное давление, как систолическое, так и главным образом диастолическое, также может понизиться, вплоть до коллапса (Sidi и Longueville, 1954; Armstrong с сотр., 1956), что, по нашему мнению, также подтверждает нервно-сосудистый генез гипотонии.

Как правило, лекарственная болезнь не приводит к тяжелым органическим заболеваниям сердца. В отдельных тяжелых случаях лекарственной аллергии могут возникать глубокие морфологические поражения сердца и периферических сосудов. Так, у 6 наших больных изменения в сердце, не связанные с течением основной болезни, были расценены как миокардит, что было подтверждено данными морфологического исследования у 3 погибших. Миокардиты у наших больных возникали как при развернутых формах лекарственной болезни замедленного типа, так и при немедленных формах типа анафилактического шока. Лекарственная непереносимость у этих больных была вызвана различными лекарствами: антибиотиками у 3, бутадioneм у 1, салицилатами у 1 и сульфаниламидами у 1 больного.

Клинически миокардиты проявлялись обычно признаками остро развивающейся правожелудочковой недостаточности, возникающей иногда после коллапса или одновременно с другими проявлениями лекарственной непереносимости типа сывороточной болезни. Одновременно у больных развивалась значительная тахикардия. В отдельных случаях, при изменениях в левом желудочке, возникала и левожелудочковая недостаточность, что наблюдалось у 1 больного. На электрокардиограммах, полученных у больных в этот период, отмечались значительные изменения, указывающие на тяжелое поражение миокарда. Эти изменения были довольно однотипны и сводились к снижению вольтажа во всех или в одном—двух отведениях и появлению отрицательного зубца *T* с опущением интервала *S—T* в одном, нескольких или во всех отведениях в зависимости от распространенности процесса. Для этих изменений, как для всей клинической картины, была характерна быстрая динамика в зависимости от прекращения применения подозреваемого в плохой переносимости лекарства и появ-

ление их вновь при повторной даче препарата. Об аналогичных обратимых изменениях электрокардиограммы у больных с непереносимостью пенициллина сообщали Glotzer (1954), Zeh (1963). Примером может служить следующее наше наблюдение.

Больной К., 46 лет, рабочий, поступил в клинику 25/X 1955 г. До настоящего заболевания был совершенно здоров. Лишь изредка болел гриппом. Работал бригадиром-литейщиком.

Считает себя больным с 15/X 1955 г., когда появились общее недомогание, ломота во всем теле, небольшой кашель, температура до 38,9°. Принимал норсульфазол (1 г 6 раз в сутки), однако состояние не улучшалось. 20/X норсульфазол был отменен и начато введение пенициллина по 200 000 ЕД 2 раза в сутки внутримышечно. На 3-й день применения пенициллина температура снизилась до субфебрильной, но общее состояние резко ухудшилось: усилилась слабость, появились тошнота и головокружение. 25/X развились явления коллапса, отмечались ноющие боли в области сердца, был дегтеобразный стул.

При поступлении больной заторможен, на вопросы отвечает с трудом, кожные покровы землистой окраски, губы и видимые слизистые оболочки цианотичны, тоны сердца не прослушиваются, границы его в пределах нормы, пульс на лучевой артерии не прощупывается, артериальное давление не определяется. Число дыханий 25 в минуту; при исследовании легких перкуторно легочный звук, аускультативно везикулярное дыхание. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот безболезненный при ощупывании, несколько вздут и напряжен. Печень определяется на 5 см ниже края ребер, безболезненна. Селезенка не увеличена. Неврологический статус без особенностей.

Картина крови 25/X: Hb 16,7 г% (106 ед.), эр. 5 740 000, л. 39 800, п. 2%, с. 6%, лимф. 82%, мон. 10%; цветной показатель 0,81; РОЭ 10 мм в час. Протромбин плазмы крови 57.

Моча: удельный вес 1012, следы белка, лейкоцитов 3—5 в поле зрения, эритроциты единичные в редких полях зрения, цилиндры гиалиновые единичные в препарате.

Реакция кала на кровь 25/X резко положительная.

Электрокардиограмма: левый тип; ритм правильный, 109 в минуту; интеграл PQ — 0,18 секунды, вольтаж зубцов низкий во всех отведениях, за исключением довольно высокого вольтажа зубца P_{2-3} ; зубцы T_{2-3} двухфазны.

Рентгенологическое исследование грудной клетки (на трахосконе): правый купол диафрагмы стоит на 3 см выше левого, почти неподвижен, наружный косто-диафрагмальный синус не раскрывается; сердце не увеличено в размерах, обычной формы; аорта не расширена.

Больному предписан строгий постельный режим и применены внутривенные вливания строфантина с глюкозой, инъекции камфары, кофеина, стрихнина. 25/X на область печени поставлены шпатель. Постепенно состояние больного улучшилось, исчезла одышка, сухость во рту, кожные покровы порозовели, оставался лишь небольшой цианоз губ. Однако сохранялась тахикардия и гипотония, тоны сердца были резко приглушены, печень определялась на 5—6 см ниже реберной дуги. Боли в животе не беспокоили.

аппетит был хорошим. В крови отмечалось постепенное уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина, числа лейкоцитов, ускорение РОЭ. Так, если 28/X эритроцитов было 4 950 000, гемоглобина — 15 г% (90 ед.), лейкоцитов — 11 700, РОЭ — 10 мм в час, то 5/XI эритроциты составляли 3 820 000, гемоглобин — 11,3 г% (68 ед.), лейкоциты — 5000, РОЭ — 45 мм в час; лейкоцитарная формула была без особенностей. Реакция кала на кровь оставалась положительной. 21/XI было проведено рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки на трахоскопе, так

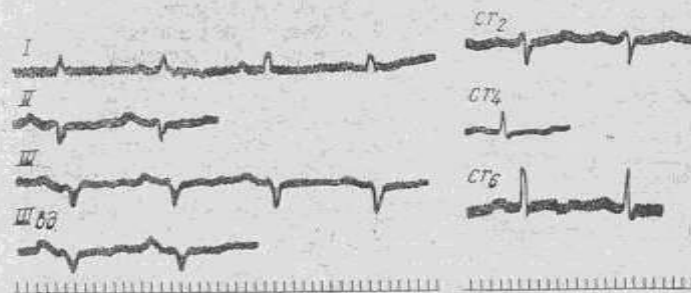


Рис. 12. Электрокардиограмма больного К., снятая на 3-й день после коллапса.

как больной при попытке встать испытывал резкую слабость и головокружение. Патологических изменений не выявлено (рельеф слизистой оболочки остался неисследованным).

У больного отмечался постоянный субфебрилитет; не исключался воспалительный процесс неясной локализации, поэтому с 19/XI больному вновь начаты инъекции пеницилина (по 50 000 ЕД через 4 часа). 23/XI температура снизилась до нормальной и пенициллин был отменен (всего больной получил 1 350 000 ЕД). Утром 24/XI у больного вновь развились явления коллапса и одновременно тромбоз глубоких вен правого бедра и голени. Отмечались озноб, одышка (24 дыхания в минуту), тахикардии (пульс 100 в минуту, очень слабого наполнения). Тоны сердца прослушивались с трудом; артериальное давление 80/50 мм. Желудочного кровотечения у больного не было: неоднократные исследования кала на кровь отрицательные. Повторное совпадение коллапса с введенным пеницилином наводило на мысль о его непереносимости, тем более что на этот раз желудочного кровотечения не было. При динамическом электрокардиографическом обследовании в обоих случаях отмечены выраженные изменения, указывающие на диффузное поражение миокарда. Так, на электрокардиограмме, снятой на 3-й день после первого коллапса (рис. 12), зафиксирована тахикардия (пульс 109 в минуту), относительное удлинение интервала PQ до 0,18 секунды, низкий вольтаж. Обращали на себя внимание высокий зубец P во II и III стандартных отведениях, сохраняющаяся на вдохе сглаженность зубца T₂, двухфазность зубца T_{сг2} и отрицательный зубец T_{сг4-6}. Эти изменения указывали на очаговые поражения миокарда левого желудочка.

На электрокардиограмме, снятой на 4-й день после коллапса (рис. 13), эти изменения были еще более выраженными и захватывали все отведения, указывая на диффузное поражение мышцы сердца.

На электрокардиограмме, полученной через 8 дней, признаки поражения миокарда еще оставались, но были значительно менее выраженными. Электрокардиограмма, снятая еще через 6 дней,

была нормальной (рис. 14).

Поражение миокарда, на которое указывали, в частности, и повторные электрокардиографические исследования, расценено как проявление диффузного аллергического миокардита. Правильность такого предположения подтверждается острым развитием правожелудочковой недостаточности с явлениями коллапса и тяжелым поражением миокар-

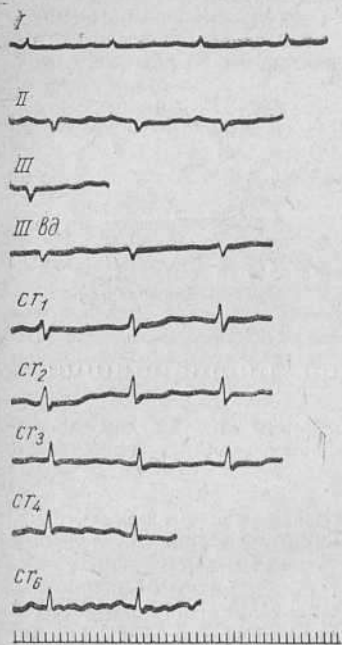


Рис. 13. Электрокардиограмма больного К., записанная на 4-й день после коллапса.

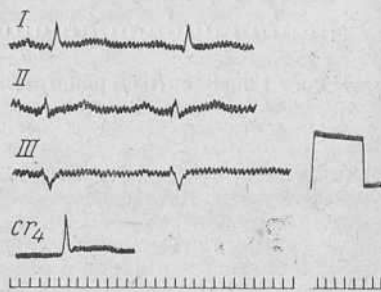


Рис. 14. Электрокардиограмма больного К., записанная на 14-й день после коллапса.

да после первого курса пенициллинотерапии. Связать развитие всех этих явлений с желудочным кровотечением не представляется возможным, тем более что оно не было обильным.

Повторное развитие коллапса (без желудочного кровотечения) с одновременным возникновением тромбофлебита по времени было также связано с введением пенициллина, что еще более подтверждает правильность диагноза. В дальнейшем пенициллин больному не применялся.

В связи с наличием тромбофлебита десенсибилизирующее лечение проводилось аспирином (по 0,5 г 3 раза в день) и салициловым натрием (по 1 г 3 раза в день). Кроме того, были применены сердечно-сосудистые средства: с 6/ХІІ больной получал бутаднон (по 0,15 г 3 раза в день), благоприятное действие которого при миокардитах, а также при тромбофлебитах хорошо известно.

Состояние больного быстро улучшилось: уменьшилась тахикардия, стали отчетливо прослушиваться тоны сердца, стабилизировалось артериальное давление, сократилась и определялась у края реберной дуги печень (размеры по Курлову 11—10—9 см); с 15/XII больной смог ходить.

Однако реакция кала на кровь оставалась положительной, постепенно нарастала анемизация: 16/XII эритроцитов 3 010 000, гемоглобин 9 г% (54 ед.).

При исследовании желудка выявлена большая опухоль, располагающаяся от угла до привратника, 31/XII больной переведен в хирургическое отделение и 7/I 1956 г. оперирован (пробная лапаротомия).

Послеоперационный период протекал гладко, пенициллин не применялся. Больной выписан 20/I в удовлетворительном состоянии.

Окончательный клинический диагноз: рак желудка, лекарственная болезнь (непереносимость пенициллина) с явлениями диффузного миокардита, тромбоз вен правого бедра.

Заключение. У больного 46 лет с установленным впоследствии диагнозом рака желудка дважды при применении пенициллина в связи с лихорадочным состоянием возникала острая правожелудочковая недостаточность с явлениями коллапса. При динамическом электрокардиографическом обследовании в обоих случаях были отмечены выраженные изменения, указывающие на диффузное поражение миокарда, расцененное с учетом клинических данных как миокардит.

Наличие у больного миокардита, а также рецидивы его при повторном введении пенициллина позволяют расценивать поражение сердца как следствие непереносимости пенициллина, т. е. как аллергический миокардит. В пользу этого предположения говорит и хороший эффект от лечения салицилатами и бутадioneм, а также отсутствие каких-либо осложнений со стороны сердца во время и после тяжелой полостной операции, проведенной без применения пенициллина. Объяснить все эти особенности течения болезни только злокачественной опухолью желудка не представляется возможным, однако можно думать, что возникновение столь тяжелой реакции на пенициллин в какой-то степени связано с этим, тем более что при раковых заболеваниях известны и сосудистые поражения, например тромбозы без метастатического поражения сосудов.

Трое из 6 больных с признаками морфологических изменений в миокарде вследствие лекарственной непереносимости умерли (истории болезни их приводятся ниже). Гистологически выявлены картина интерстициального миокарди-

та, очаговые некрозы мышечных волокон с эозинофильными инфильтратами и изменения сосудов аллергического характера в виде васкулитов с участками фибриноидного некроза в их стенках. Если больные погибали спустя продолжительное время (например, на 47-й день, как в приведенном ниже случае) от возникновения лекарственного миокардита и после отмены препарата-аллергена, то морфологически можно было отметить признаки обратного развития процесса в виде более или менее выраженного рубцевания.

Больная Г., 41 года, секретарь-стенографистка, поступила в больницу 24/V 1954 г. по поводу правосторонней бронхопневмонии. Заболевание началось 27/IV 1954 г., протекало с высокой лихорадкой, болями в правой половине грудной клетки, кашлем с небольшим количеством мокроты. Амбулаторно проводилось лечение пенициллином и порсульфазолом, прием которого пришлось быстро прекратить, так как он вызвал рвоту. Госпитализирована ввиду малой эффективности лечения.

С детства имеет кифосколиоз. Часто болела катаралами верхних дыхательных путей, 5 раз перенесла воспаление легких; лечение, в том числе антибиотиками, осложнений не вызывало. До настоящего заболевания чувствовала себя хорошо, лишь временами отмечала незначительную одышку при быстрой ходьбе.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Температура тела 38°. Кожа и видимые слизистые оболочки несколько бледны. Подкожножировой слой развит умеренно. Лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Кифосколиоз грудного отдела позвоночника. При перкуссии отмечалось укорочение ниже угла правой лопатки, выслушивались мелкопузырчатые хрипы. Точно определить границы сердца из-за резкой деформации грудной клетки не удавалось, тоны приглушены. Пульс 90 в минуту, ритмичный, хорошего наполнения. Артериальное давление 140/60 мм. Живот не вздут, печень и селезенка не пальпировались. Неврологический статус без особенностей.

Картина крови: Hb 78%, эр. 4570 000, л. 9000, э. 4%, п. 1%, с. 66%, лимф. 21%, мон. 8%; цветной показатель 0,86; РОЭ 5 мм в час.

Моча: удельный вес 1020, белок 0,15%, лейкоциты покрывают почти все поле зрения, эритроциты неизмененные, 10—30 в препарате.

Рентгеноскопия грудной клетки: справа в средней легочной зоне затемнение легочной ткани, правый синус полностью не раскрывается. Сердце лежит на диафрагме, немного расширено в обе стороны.

Лечение пенициллином по 50 000 ЕД каждые 3 часа оказалось малоэффективным: через 5 дней у больной развилась и левосторонняя бронхопневмония, подтвержденная рентгенологически.

Ввиду неэффективности лечения пенициллином с 5/VI больной назначен стрептомицин по 250 000 ЕД внутримышечно 2 раза в сутки. Состояние больной оставалось тяжелым, а на 4-й день лечения стрептомицином (8/VI) утром после инъекции больная внезапно потеряла сознание. Несмотря на применение кофеина и кордиамина, состояние не улучшалось. При осмотре через 3 часа больная без

сознания, бледная, акроцианоз, отеки ног (ранее не отмечались), набухание вен шеи. Пульс нитевидный, артериальное давление не определяется. Тоны сердца глухие. В задне-нижних отделах легких мелкопузырчатые хрипы, которые выслушивались и раньше. Число дыханий 36 в минуту. Сухожильные рефлексы не определяются, двусторонний симптом Бабинского. Зрачки на свет не реагируют. Конъюнктивы резко набухшие, имеют вид стекловидного тела (окулист расценил это явление как хемоз).

Больной вводили сердечные и сосудистые средства, вливали подкожно физиологический раствор с глюкозой. К 14 часам стал прощупываться пульс на лучевой артерии (80 в минуту), определяться артериальное давление (90/60 мм), постепенно вернулось сознание.

Картина крови: л. 18 200, э. 0, п. 12%, с. 78%, лимф. 4%, мон. 6%; РОЭ 2 мм в час.

В сыворотке: мочевина 188 мг%, протромбин 50%, билирубин (по Бокальчуку) 9,8 мг%, реакция прямая, быстрая.

Моча: удельный вес 1010, белок 0,6%; в осадке лейкоциты 5—10, эритроциты неизмененные 2—4, цилиндры гвализиновые 0—2 в поле зрения, зернистые цилиндры единичные в препарате.

Коллапс после инъекции стрептомицина расценен как проявление непереносимости антибиотика. Стрептомицин был отменен. В последующем больная получала внутривенные вливания глюкозы со строфантином, камфару, стрихнин, витамины (аскорбиновая кислота, викасол). Лечение бронхопневмонии продолжено пенициллином. Постепенно состояние больной несколько улучшилось, исчезли мозговые расстройства, пневмония почти полностью разрешилась. Улучшились функции печени и почек; 29/VI мочевина крови 83 мг%, протромбин 65%. Однако явления сердечной недостаточности продолжали нарастать. Оставались цианоз, одышка, тахикардия. Развились отеки всего тела, асцит. Терапия была неэффективна. 15/VII 1954 г. больная скончалась.

Клинический диагноз: двусторонняя бронхопневмония; дистрофия миокарда; кифосколиоз, кифосколиотическое сердце, недостаточность кровообращения III степени.

Данные патологоанатомического исследования. Легкие повышенной воздушности. Сердце размером 10,5—11,5—5 см, вес 320 г, умеренное количество жира в эпикарде. В полостях правого предсердия, в области межпредсердной перегородки и правого желудочка небольшие пристеночные серо-красные тромбы. Клапаны тонкие, гладкие; на внутренней поверхности аорты и венечных артерий сердца единичные желтоватые бляшки. Полости сердца, особенно правого желудочка, расширены, миокард дряблый, на разрезе серо-красного цвета с буроватым оттенком и очень мелкими белесоватыми рубчиками. Сосочковые и трабекулярные мышцы правого желудочка резко гипертрофированы, толщина его стенки 0,8 см, стенки левого желудочка 1,1 см.

Гистологическое исследование. Миокард всех отделов сердца с множеством полей опустошения, состоящих из молодой, рыхлой, полнокровной, слабо коллагенизированной рубцовой ткани, среди которой встречаются остатки лизированных мышечных волокон и зерна золотистого пигмента (рис. 15). Среди мелких сосудов встречаются артерии с некоторой гомогенизацией стенки. Строма миокарда отечна, мышечные волокна умеренно гипертрофированы. Кое-где встречаются небольшие скопления лимфоидных клеток как в зонах опустошения, так и вне их. Все перечисленные изме-

нения особенно резко выражены в правом предсердии и желудочке и значительно меньше — в левых отделах сердца. Кроме того, под эндокардом правого предсердия и правого желудочка имеются небольшие кровоизлияния, а на эндокарде — организованные и свежие тромботические наложения. Описанная выше картина соответствует наблюдаемой при дистрофическом типе аллергического миокардита (по классификации Я. Л. Рапопорта).

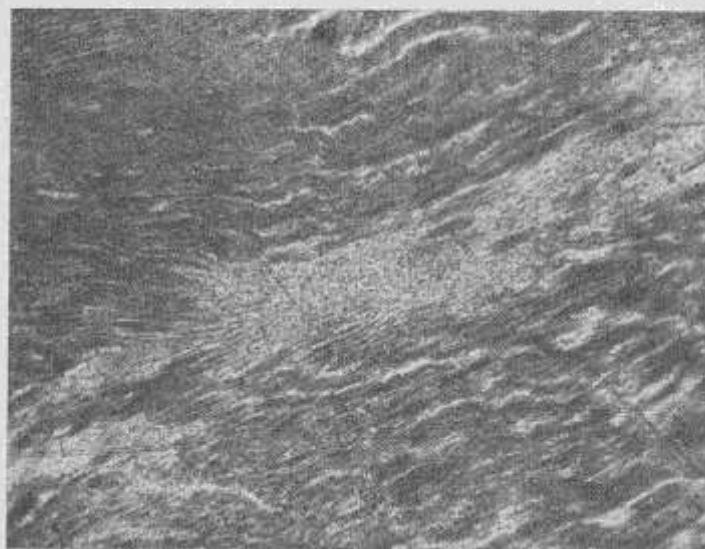


Рис. 15. Миокард. Участок лизиса мышечной ткани с замещением ее рыхлой соединительной тканью со слабыми признаками collagenизации.

При гистологическом исследовании легких обнаружена картина эмфиземы и нерезкого пневмосклероза, в почках и селезенке — резкое застойное полнокровие. Печень резко полнокровна, особенно центральные части долек, где печеночные балки атрофированы, встречаются лишь отдельные уродливые печеночные клетки. Явного распространенного васкулита обнаружено не было.

Патологоанатомический диагноз: аллергический миокардит (дистрофический тип); кифосколиоз с резкой деформацией грудной клетки; эмфизема легких, пневмосклероз; мускатная печень; выраженные полостные и периферические отеки, застойное полнокровие внутренних органов; омертворенный натечник в мышцах спины.

Заключение. У больной 41 года с кифосколиозом при лечении пневмонии наблюдалась непереносимость различ-

ных лекарств. Норсульфазол вызывал тошноту и рвоту, стрептомицин — тяжелый коллапс с циркуляторной азотемией, нарушением функции печени, хемозом и последующим развернутым острым миокардитом с прогрессирующей правожелудочковой недостаточностью. При лечении пенициллином состояние больной не только не улучшилось, но постепенно ухудшалось — нарастали явления и левожелудочковой недостаточности, которые, возможно, были связаны с прогрессированием миокардита вследствие непереносимости пенициллина.

На секции, помимо признаков кифосколиотического сердца, у больной найдены проявления аллергического миокардита.

Столь тяжелый исход миокардита и преимущественное поражение правого желудочка связаны, вероятно, отчасти с имевшимся у больной кифосколиозом, хотя клинической картины кифосколиотического сердца до применения стрептомицина у больной не было.

У одной из больных, у которой лекарственная непереносимость возникала неоднократно, можно было видеть как старые рубцовые, типичные для сосудистого процесса изменения, так и свежие, возникшие в связи с последующим рецидивом лекарственной аллергии при повторном приеме плохо переносимого лекарства, в данном случае пенициллина. Следовательно, не только клинические, но и морфологические данные позволяют считать рецидивирование одной из существенных особенностей лекарственной непереносимости.

Течение лекарственного миокардита у наших больных было различным: от легкого, проходящего без следа после отмены лекарства-аллергена, как это наблюдалось у 3 больных, до тяжелого, приводящего больного к гибели, особенно в случаях продолжавшегося применения непереносимого препарата. Как уже упоминалось, 3 больных погибли при явлениях тяжелого аллергического миокардита.

У некоторых больных, помимо миокардита, мы наблюдали поражение и других оболочек сердца, в частности серозной, что обычно проявлялось шумом трения перикарда, возникающим одновременно с другими признаками непереносимости или позже, при уже развернутой клинической картине лекарственной аллергии. Особенно демонстративно это было у тех больных, у которых до этого никаких признаков поражения сердца не отмечалось. Шум трения перикарда, подобно другим проявлениям аллергии, исчезал

после отмены препарата одновременно с другими ее признаками.

Изменений эндокарда, бесспорно связанных с лекарственной болезнью, у находившихся под нашим наблюдением больных мы не отметили. Теоретически существование их допустимо, что вполне согласуется с экспериментальными данными, когда при лекарственной аллергии у морских свинок находят тяжелое поражение эндокарда и, в частности, клапанов. Интересно в этом отношении наше наблюдение, касающееся больного лимфолейкозом и раком легкого, который незадолго до смерти перенес тяжелую аллергическую реакцию на антибиотики, примененные в связи с бронхопневмонией. На аутопсии, помимо признаков типичного лимфолейкоза и рака легких, найдено поражение клапанов в виде асептического неспецифического терминального эндокардита. Не исключено, что, помимо связи этого эндокардита с основными тяжелыми злокачественными заболеваниями, его возникновение у данного больного способствовала перенесенная тяжелая лекарственная болезнь.

С этой же точки зрения представляют интерес также больные ревматизмом, у которых рецидив сердечных проявлений болезни возникал после клинически выраженной лекарственной аллергии. Учитывая инфекционно-аллергическую природу ревматизма и медикаментозно-аллергический характер лекарственной болезни, в подобных случаях разграничивать эти процессы трудно (Zitka и Daliba, 1963). В некоторых других случаях ревматизм и лекарственные кардиты разграничиваются довольно четко.

У 1 больного с неактивным ревматизмом и непереносимостью бутадiona изменения в сердце квалифицированы как эозинофильный инфильтрат миокарда на том основании, что неоднократно при попытках применить бутадion для профилактического противорецидивного лечения у него возникали приступы пароксизмальной тахикардии и экстрасистолы с эозинофилией крови до 27—48% (рис. 16). Температура оставалась нормальной. Прекращение лечения бутадionом без дополнительных мероприятий вело к нормализации ритма и исчезновению избытка эозинофилов в крови. Никаких признаков рецидива ревматизма или его прогрессирования ни в этот период, ни позже выявлено не было.

Поражение сосудов, особенно мелких и средних артерий, признается типичным морфологическим проявлением ле-

картвенной, как, впрочем, и всякой другой, аллергии (А. И. Абрикосов, И. В. Давыдовский, А. И. Струков). Поражение крупных сосудистых стволов встречается при лекарственной аллергии реже.

Поражение различных крупных сосудов (артерий и вен) имелось у 13 наших больных. Изменения в крупных сосудах наблюдались нами как при местном (внутривенно), так



Рис. 16. Схема температурной кривой больного С.

и при резорбтивном действии лекарств. Лекарственные поражения сосудов возникали как у больных с неизменными до того сосудами, так и у больных с атеросклерозом или тромбофлебитами. Так, у 2 больных при непереносимости пенициллина одновременно с другими признаками лекарственной аллергии (лихорадка, сыпь, зуд и пр.) впервые развился тромбофлебит глубоких вен голени с типичной клинической картиной. У 3-й больной в период лекарственной болезни наступило обострение существующего тромбофлебита.

У 3 больных флебит локтевых вен с эозинофилией крови до 8—10% развился при внутривенном введении 40% раствора глюкозы. У одного из них, помимо указанных, отмечались и другие типичные проявления лекарственной аллергии (сыпь, лихорадка и пр.).

Особенно тяжелое течение сосудистый процесс принял у 1 больного, страдавшего выраженным атеросклерозом с преимущественным поражением крупных сосудов нижних конечностей, у которого вследствие непереносимости ртузиала развились тяжелый геморрагический васкулит мелких артерий и капилляриты. Подобное аллергическое пора-

жение мелких сосудов, развившееся на фоне тяжелого атеросклероза, привело к одновременному тромбозу обеих бедренных артерий и симметричной гангрене нижних конечностей. Больной скончался. Диагноз тяжелого васкулита подтвержден гистологически.

Больной С., 64 лет, слесарь-пенсия, находился в клинике с 16/II по 3/III 1956 г. Диагноз: атеросклеротический кардиосклероз; мерцательная аритмия; нарушение кровообращения в большом и малом круге; эмфизема легких, пневмосклероз; непереносимость ртути; геморрагический васкулит, очаговые некрозы кожи нижних конечностей, гангрена V пальца правой стопы и начинающаяся гангрена IV—V пальцев левой стопы.

Аллергических заболеваний в семье больного не было. Трудовую деятельность начал с 12 лет в качестве ученика слесаря. Много курит. В детстве перенес рахит, дифтерию, корь, в 18 лет — туберкулез легких, в 35 — острую атаку суставного ревматизма, в 52 года (в 1944 г.) выявлены эмфизема легких и атеросклеротический кардиосклероз; в 63 года перенес правостороннюю нижнедолевую пневмонию.

В то время проводилось лечение пенициллином, глюкозой со строфантоном, эуфиллином, теофедрин, камфарой и ртути без осложнений.

Самочувствие больного оставалось удовлетворительным до 1/II 1956 г., когда вновь появились отеки, усилилась одышка и стала нарастать слабость. Соблюдал постельный режим, получал сердечные и мочегонные средства, в том числе инъекции ртути, но состояние не улучшалось. 5/II после очередной (6-й) инъекции ртути самочувствие ухудшилось еще больше: появились зудящие кровавые пузыри на теле, особенно на руках и ногах, преимущественно в дистальных отделах. Несмотря на это, выделил 6 л мочи, поэтому 9/II сделана еще одна инъекция ртути, оказавшаяся неэффективной. Для продолжения лечения госпитализирован.

При поступлении состояние больного тяжелое. Положение вынужденное (приподнято изголовье). Кожа бледная, резко выраженный акроцианоз. Цианоз губ. На коже рук и особенно ног многочисленные геморрагические пузыри различной величины — от $0,2 \times 0,2$ до 4×6 см. Кожа вокруг них багровой окраски. Стопы и голени резко отечны. Большой участок багровой окраски имелся в области правого коленного сустава. Некоторые пузыри вскрылись и обнажили мокнущие поверхности с отсутствием эпидермиса. Движения в суставах ног болезненны, но без видимого ограничения. Движения в правом локтевом суставе также болезненны, разгибание несколько ограничено. В верхне-наружном квадранте левой ягодицы пальпировался инфильтрат, чувствительный при надавливании. Ниже его располагался участок мацерации кожи багрового цвета размером $0,3 \times 1$ см. Изменений со стороны костно-мышечной системы не отмечалось. Грудная клетка бочкообразной формы, коробочный перкуторный звук над всеми легкими, границы легких опущены на одно ребро. При аускультации дыхание жесткое, масса сухих хрипов, преимущественно справа; влажных хрипов нет. Число дыханий 34 в минуту. Верхушечный толчок на глаз не виден. Границы сердца из-за выраженной эмфиземы точно опре-

делить не удавалось, ориентировочно они были расширены в обе стороны, особенно влево. Пульс 80 в минуту, аритмичный. Дефицит пульса 40 в минуту. Тоны сердца глухие, прослушивались с трудом из-за большого количества хрипов. Артериальное давление 130/70 мм. Аппетит плохой. Диспепсических расстройств нет. Язык влажный, чистый. Живот вздут, окружность его 94 см. Определялось наличие свободной жидкости в брюшной полости. Печень увеличена (размеры по Курлову 18—9—9 см), плотная, безболезненная. Селезенка не пальпировалась. Склонность к запору. Дизурических расстройств нет. Сознание ясное. Грубых нарушений неврологического статуса не отмечено. Детальное обследование нервной системы не удавалось из-за поражений кожи.

Картина крови: Нб 13,4 г% (80 ед., эр. 4 340 000, л. 16 500, э. 2%, п. 24%, с. 59%, лимф. 12%, мон. 3%; цветной показатель, 0,92; РОЭ 19 мм в час. Тромбоцитов 347 200 (80 : 1000).

Моча: удельный вес 1020, белок 0,16%; в осадке 2—3 лейкоцита, 4—8 выщелоченных и неизмененных эритроцитов, 2—3 гиалиновых цилиндра в поле зрения, восковидные и зернистые цилиндры по 1—2 в препарате.

В сыворотке: остаточный азот 38,4 мг%; билирубин 0,43 мг%, следы прямой реакции; холестерина 147 мг%; общий белок 5,47 г%. Вязкость крови больше 12. Свертываемость крови: начало 50 секунд, конец 1 минута 20 секунд.

Электрокардиограмма: мерцательная аритмия, отклонение электрической оси сердца вправо, выраженные изменения миокарда предсердий и желудочков, признаки хронической коронарной недостаточности.

Рентгенологического обследования из-за тяжести состояния не производилось.

Больному предписаны строжайший постельный режим, обильное питье, начато систематическое введение глюкозы со строфантинном внутривенно и димедрола внутрь, а также назначены кислород, эфедрин и витамины. Однако в последующие дни общее состояние было по-прежнему тяжелым: появились множественные незадающие свежие петехии, чувство жжения языка, изредка бывал кашель с мокротой, в которой отмечались прожилки крови. В легких, помимо немногочисленных сухих хрипов, в нижних отделах стали выслушиваться и влажные.

По клинике сыпь расценена как пурпура, по патогенезу — как токсидермия, вызванная меркузалом. В связи с этим в дальнейшем ртутные мочегонные не применялись.

На внутренней поверхности левого предплечья образовался обширный участок (7×12 см) гиперемии и инфильтрации кожи после внутривенного вливания глюкозы со строфантинном. Инфильтрат на левой ягодице сохранялся. Часть пузырей на ногах самопроизвольно вскрылась. На языке появились эрозированные участки и несколько гнойных пузырьков. Живот оставался вздутым, при пальпации безболезненным. Печень была тех же размеров; отеки на ногах оставались значительными, кожа над ними была резко напряжена. Появилась отечность рук, усилился цианоз губ и носа. Мочеспускание и дефекация произвольные. В мокроте значительная примесь эритроцитов.

Картина крови 21/II: Нб 12,8 г%, эр. 4 270 000, л. 15 000, э. 0, п. 18%, с. 70%, лимф. 10%, мон. 2%; цветной показатель 0,9; РОЭ 36 мм в час.

Моча: удельный вес 1017, белок 1,65%; в осадке 8—12 лейкоцитов, 10—15 выщелоченных и неизмененных эритроцитов, 4—5 гиалиновых цилиндров в поле зрения; зернистые цилиндры 2—3 в препарате.

Начато введение АКТГ по 10 ед. 2 раза в день, но и на следующий день общее состояние больного продолжало оставаться крайне тяжелым: помимо адинамии, иногда стал появляться бред; слова

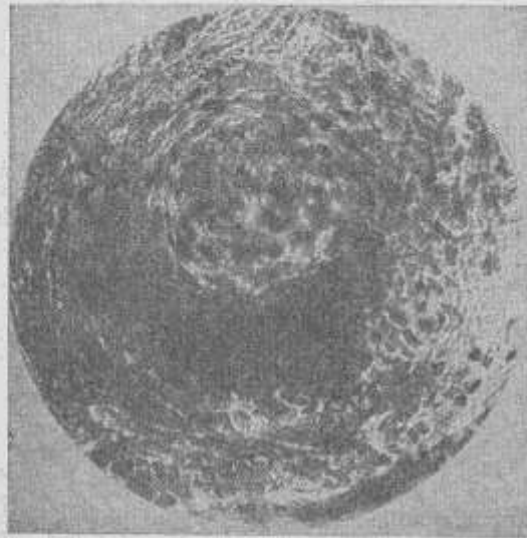


Рис. 17. Артерия среднего калибра. Проплиферация эндотелиальных клеток, располагающихся в несколько слоев и заполняющих просвет сосуда. Обширное кровоизлияние вокруг.

больной приносил смазанно, нечетко, жалоб не предъявлял. Лежал с низко опущенным изголовьем. Одышка не беспокоила, новых высыпаний не было, старые геморрагии потемнели, стали синюшными. На ногах многие пузыри лопнули, эрозированные поверхности покрылись темными струшками. Места инъекций были гиперемированы. Отечность рук и особенно ног сохранялась. Асцит нарастал. В легких, преимущественно справа, выслушивалось большое количество сухих хрипов, в нижних отделах — единичные влажные хрипы.

Невропатолог констатировал признаки церебросклероза и, возможно, васкулита нервной системы без очаговых нарушений.

В течение последующей недели, несмотря на инволюцию основных признаков лекарственной непереносимости, продолжалась гангренизация в области стоп. Оперативное лечение не применялось вследствие тяжести состояния. 3/II больной скончался при явлениях общего тяжелого состояния и упадка сердечной деятельности.

При гистологическом исследовании, помимо признаков тяжелого атеросклероза крупных сосудов, обнаружен панваскулит с обширными кровоизлияниями вокруг пораженных сосудов (рис. 17).

Патологоанатомический диагноз: общий резко выраженный атеросклероз с преимущественным поражением сосудов нижних конечностей; язвенный атероматоз аорты с распадом атероматозных бляшек; гангрена пальцев обеих стоп и участков кожи обеих голеней; петехиальные кровоизлияния в коже; кардиосклероз; гипертрофия мышцы сердца (вес 450 г), тусклое ее набухание с расширением полостей сердца; правосторонний гидроторакс; спайки плевральных полостей; отек легких; тусклое набухание печени и почек; свежие и рубцующиеся ишемические инфаркты обеих почек и селезенки. Геморрагический васкулит.

Заключение. У больного 64 лет с тяжелым системным атеросклерозом с преимущественным поражением сосудов нижних конечностей, неоднократно получавшего в прошлом меркузал в связи с недостаточностью кровообращения, после 5 или 6 очередных инъекций меркузала развились тяжелый геморрагический васкулит мелких артерий, местами с некрозами их стенок, и капилляриты вследствие непереносимости препарата. Диагноз тяжелого васкулита подтвержден гистологически. Развитие геморрагического васкулита вследствие непереносимости меркузала в такие же сроки наблюдали Л. Атанасова и Р. Нисимов (1955). Аллергическое поражение мелких сосудов, возникшее на фоне тяжелого атеросклероза у нашего больного, привело к одновременному тромбозу обеих бедренных артерий и симметричной гангрене нижних конечностей, от которой больной скончался. Можно заметить, что гангрена конечностей не является признаком непереносимости исключительно меркузала (или вообще органических соединений ртути), ее возникновение связано с определенными морфологическими изменениями в сосудах, природа которых неспецифична, вследствие чего они встречаются и при непереносимости других лекарств. Так, Barber и McIlwaine (1957) сообщили о симметричной гангрене конечностей при применении сульфаметазина, Schmid (1953) — при лечении пенициллином и сульфаниламидами.

Течение сосудистых поражений обычно более длительное, чем течение других аллергических изменений: возникнув как медикаментозно-аллергические, в дальнейшем они приобретают черты банального сосудистого процесса со всеми его закономерностями. Отмена плохо переносимого лекарства в подобных случаях является лишь залогом дальнейшего благоприятного течения сосудистого процесса.

Поражение лимфатических сосудов наблюдается главным образом при значительных местных аллергических процессах: инфильтратах и некрозах тканей в местах введения препаратов. Клинически неспецифический лекарственный лимфангит выражается обычными для любого другого лимфангита признаками в виде красноты, болезненности и повышения температуры в области сосудов. Обратное развитие очагового поражения сопровождается исчезновением лимфангита.

Таким образом, несмотря на довольно распространенное в литературе представление о легкости лекарственной непереносимости, наши наблюдения показывают, что при лекарственной болезни могут возникать поражения внутренних органов, в частности поражения сердечно-сосудистой системы различной степени тяжести, начиная от «немотивированной» тахикардии и кончая тяжелыми морфологическими поражениями сердца и сосудов, которые могут быть непосредственной причиной смерти больных. Эти изменения встречаются как при тяжелых развернутых формах лекарственной аллергии, так и при легком ее течении. В отдельных случаях лекарственная аллергия может проявляться исключительно поражением сердца или сосудов. Лекарственные кардиопатии связаны, по-видимому, как с нарушениями нервной регуляции, так и тканевого обмена на почве аллергической альтерации.

Поражение органов дыхания

Вопрос о поражении органов дыхания при лекарственной непереносимости не является совершенно новым. Так, уже давно известны функциональные расстройства в виде бронхальной астмы у больных при употреблении различных лекарств или у фармацевтов при приготовлении их. Сюда же по существу относятся бронхоспазм и острая эмфизема легких при лекарственном анафилактическом шоке. В то же время сосудисто-интерстициальный легочный синдром, в том числе эозинофильные инфильтраты, с его иногда тяжелым морфологическим выражением до настоящего времени является наименее изученным среди многочисленных лекарственных висцеральных проявлений.

Различные поражения органов дыхания мы наблюдали у 85 (28,3%) из 300 находившихся под нашим наблюдением больных. Среди этих изменений мы выделили синдром бронхальной астмы у 38 больных, неспецифические сосу-

дистые пневмонии у 22, плевриты у 5, риниты у 19 больных; помимо этого, у 14 больных с лихорадочными состояниями было отмечено значительное тахипноэ, иногда совершенно несоответствующее высоте лихорадки. У 1 больной значительное тахипноэ было при нормальной температуре.

У 5 больных во время главным образом шоковых состояний возникали затруднение дыхания или нарушения его ритма. Помимо того, нами отмечено ухудшение в течение основного легочного процесса при появлении признаков лекарственной непереносимости у 6 больных.

Признаки поражения органов дыхания возникали при непереносимости различных лекарств, причем как у больных без предшествующих острых или хронических поражений легких, так и у больных легочными заболеваниями, течение которых в этих случаях значительно ухудшалось.

Изменения в легких, как правило, возникали в остром периоде лекарственной болезни одновременно с другими, бесспорными проявлениями ее (сыпи, лихорадка, эозинофилия и т. п.) и одновременно с ними исчезали. При этом поражения легких, как и большинство других проявлений лекарственной непереносимости, характеризовались доброкачественностью и летучестью.

Клинически изменения в легких при лекарственной болезни не отличаются какой-либо особой специфичностью. Так, лекарственная бронхиальная астма проявляется обычно в виде внезапно возникающего приступа одышки или удушья, как правило, вскоре после приема или введения препарата-аллергена. У 17 больных лекарственная бронхиальная астма возникла как профессиональное заболевание в результате контакта с медикаментом на производстве. Как при бронхиальной астме любого другого происхождения, одышка через некоторое время проходила самостоятельно или купировалась применением хорошо переносимых спазмолитических средств. После приступа больной выделял мокроту с примесью эозинофилов. Как правило, в эти периоды появлялась эозинофилия в крови. При правильной оценке роли лекарства в возникновении астмы и своевременном раннем прекращении его дальнейшего применения приступы одышки обычно не повторяются. Если применение плохо переносимого медикамента продолжается, то приступы рецидивируют, а бронхиальная астма в дальнейшем приобретает самостоятельное хроническое течение. Так, у одного нашего больного бронхиальная астма

впервые возникла как проявление непереносимости пенициллина, а в дальнейшем приступы ее наблюдались и вне контакта с этим антибиотиком. Особенно наглядно такая закономерность прослеживается в случаях профессиональной лекарственной астмы.

В основе приступа бронхиальной астмы, как известно, лежит спазм бронхов. При лекарственной бронхиальной астме степень спастического сокращения бронхов может, очевидно, варьировать как по силе, так и по вовлечению в это состояние бронхиального дерева. В зависимости от этого клиническая выраженность приступа лекарственной астмы бывает очень разнообразной. У одних больных это типичные приступы бронхиальной астмы, вплоть до тяжелых (Price с сотр., 1945; Kohn, 1947), а у других — различной степени бронхоспазм, который иногда проявляется лишь нестойкими сухими хрипами, возникающими порой лишь в некоторых отделах легких, и существенно не влияет на состояние больных; иногда к спазму бронхов присоединяются приступы сухого кашля или нетяжелой, быстро проходящей одышки.

Наиболее тяжелое выражение спазм бронхов имел при анафилактическом шоке; у погибших от шока на аутопсии видны были не только спастически сокращенные бронхи, но и явления тяжелой острой эмфиземы с растяжением межальвеолярных перегородок, деформацией альвеол и переполнением сосудов легких кровью.

Очаговые изменения в легких, как уже указывалось, мы наблюдали у 22 больных. При этом у больных появлялись неопределенные боли в грудной клетке, обычно на стороне поражения; в случаях большей глубины поражения или при заинтересованности плевры боли были интенсивными; довольно рано возникала одышка в покое, нередко значительная (до 40—45 дыханий в минуту) в сравнении с выраженностью пневмонических изменений; беспокоил кашель, иногда мучительный, сухой или болезненный со скудной мокротой, нередко содержащей эозинофилы. Примесь крови в мокроте в виде прожилок мы наблюдали лишь у нескольких больных. При перкуссии выявлялись участки притупления, при аускультации — очаги измененного (обычно жесткого) дыхания и влажных крепитирующих или мелко- и среднепузырчатых хрипов. В отдельных случаях, если производилось рентгенологическое обследование, можно было видеть очаговые инфильтративные изменения на рентгенограммах. В крови у подобных больных конста-

тировалась эозинофилия, иногда значительная (Esselier с сотр., 1954; Reichlin с сотр., 1953; Wold и Zahn, 1956).

Степень клинической выраженности поражения легких была различна: иногда оно доминировало во всей картине лекарственной аллергии, в других случаях его удавалось выявить в процессе детального обследования больного. Обычно очаговые изменения в легких не отражаются на выраженности других проявлений лекарственной аллергии, но в отдельных тяжелых случаях они значительно отягощают состояние. Иллюстрацией к сказанному может служить следующее наше наблюдение.

Больной Н., 20 лет, студент, находился в клинике с 11/X по 7/XII 1961 г. Диагноз: глистная инвазия (аскаридоз, трихоцефалез, анкилостомидоз); непереносимость пенициллина и сульфаниламидов. Поступил с жалобами на общую слабость.

В прошлом всегда отличался хорошим здоровьем. В семье аллергическими заболеваниями никто не страдал. В первых числах октября 1961 г. перенес лакунарную ангину, в связи с чем принимал пенициллин в таблетках (точное количество не помнит). К концу успешного лечения, когда состояние уже было вполне удовлетворительным, появились слабость, летучие боли в крупных суставах без припухлости и лихорадка до 38°. Госпитализирован с подозрением на ревматизм.

При поступлении состояние больного удовлетворительное. Температура нормальная. Кожа чистая. Суставы и внутренние органы без очевидных патологических изменений.

Картина крови: Нв 12,8 г%, эр. 4 500 000 л. 6550, э. 41%, п. 5%, с. 59%, лимф. 22%, мон. 3%; РОЭ 46 мм в час.

Титр антигалактуронидазы 500 единиц, титр антистрептолизина-О 625 единиц, фибриноген плазмы 750 мг%, дифениловая проба 0,28. При электрофоретическом исследовании белков сыворотки крови отмечалось повышение содержания α_2 -глобулинов до 10,7 отн. %.

В кале обнаружены яйца аскарид, власоглава и анкилостом. В клинике по подозрению на ревматизм продолжал лечение бутадном по 0,6 г в день (всего 12 г) и с 19/X аэрозолем пенициллина по 300 000 ЕД ежедневно в связи с обнаружением гемолитического стрептококка в посевах из зева.

27/X у больного без особой причины появились небольшой насморк и лихорадка до 37—37,5°, а 1/XI вечером — обильные сливающиеся высыпания на туловище и конечностях. При осмотре отмечено системное увеличение лимфатических узлов, некоторое увеличение печени (на 2 см) и селезенки. 2/XI температура была 39°, РОЭ 35 мм в час (рис. 18).

Заподозрена лекарственная непереносимость, пенициллин и бутаднон отменены, назначены димедрол и преднизолон по 20 мг в день.

В течение суток температура снизилась до нормальной, улучшилось самочувствие, а в дальнейшем исчезли высыпания на коже, увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки.

Тем не менее 9/XI у больного появился кашель, температура вновь повысилась до 38°, в легких слева в аксиллярной области

появился очаг звонких мелкопузырчатых влажных хрипов. Рентгенологически отмечены небольшой участок инфильтрации с нерезко очерченными контурами в нижнем легочном поле и затемнение плеврального синуса слева (рис. 19, а, б). В крови лейкоцитов 19 700, эозинофилов 25%; РОЭ 23 мм в час. Лечение дополнено сульфадимезином по 1,5 г в день.

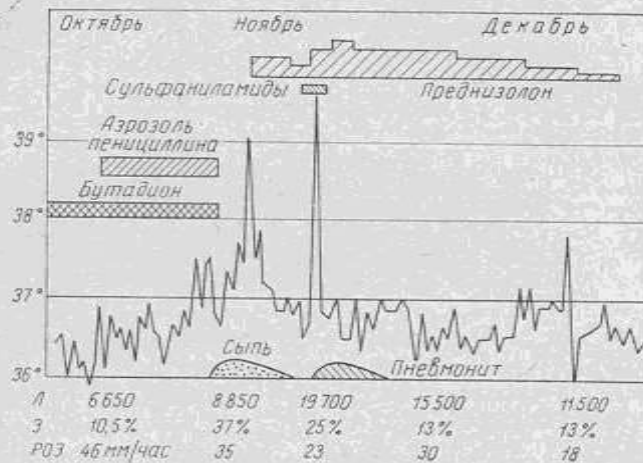


Рис. 18. Схема температурной кривой больного Н.

Вечером 10/XI температура вновь повысилась до 39,5°, появились высыпания в виде бляшек синюшного цвета на лице и увеличились лимфатические узлы.

Учитывая неэффективность, а возможно, и плохую переносимость, сульфадимезин отменили, суточную дозу преднизолона увеличили до 30 мг. После этого состояние больного стало постепенно улучшаться. Через сутки температура снизилась до стойко нормальной, исчезли очаговые изменения в легких: 11/XI рентгенологически инфильтрации в легких не определялось (рис. 19, в). Учитывая литературные данные о пневмопатиях при непереносимости пенициллина (Minneto и Concina, 1951), быструю инволюцию инфильтративного процесса в легких, высокую в тот период эозинофилию, а также наличие других проявлений аллергии (лихорадка, лимфаденопатия, сыпь и пр.), мы расценили пневмонический фокус как эозинофильный инфильтрат. Постепенно исчезли высыпания и увеличенные лимфатические узлы, а также нормализовался состав крови.

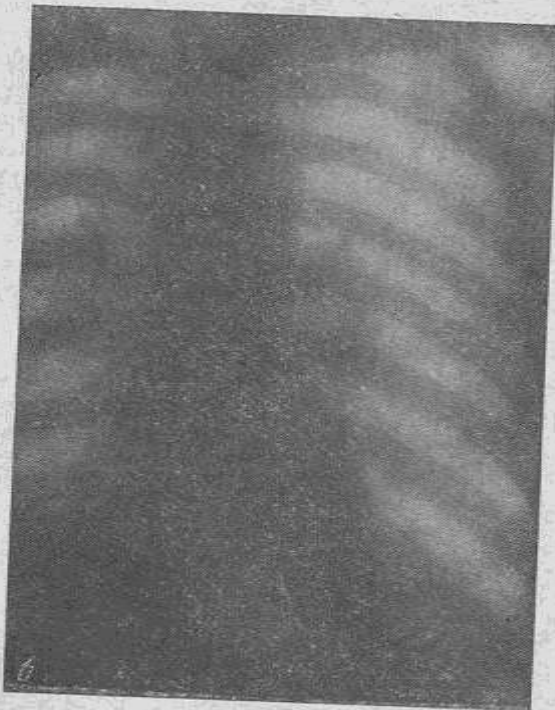
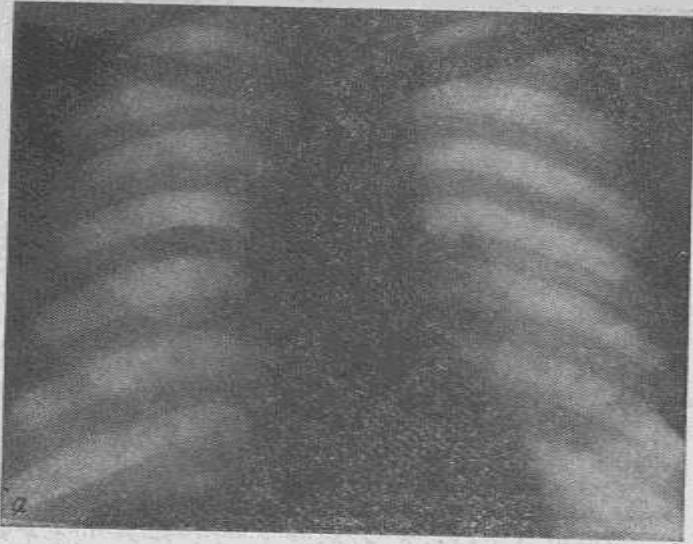
В дальнейшем больной принимал преднизолон в понижающих дозах и демедрол. С 27/XI в течение нескольких дней беспокоил зуд, шелушение кожи и малая субфебрильная температура по вечерам.

4/XII в удовлетворительном состоянии больной переведен в специальное отделение для дегельминтизации.

Заключение. У больного 20 лет с глистной инвазией применение пенициллина в таблетках по поводу катаральной ангины сопровождалось развернутым синдромом лекарственной аллергии с артралгиями, лейкоцитозом, возрастанием эозинофилии с 11 до 25%, ринитом, лимфаденопатией, зудящими высыпаниями с последующим шелушением на коже, увеличением печени и селезенки, лихорадкой до 39°, эозинофильным летучим инфильтратом в легких. Для ликвидации этих изменений потребовалось применение глюкокортикоидов.

Течение очаговых изменений в легких обычно благоприятное; в некоторых случаях, как в приведенном выше примере, эти изменения имеют летучий характер. Если при подобном нестойком очаге инфильтрации в легких наблюдается эозинофилия в крови, а иногда и в мокроте, то говорят об эозинофильном инфильтрате. Если обратное развитие очага задерживается на 1—2 недели, то говорят об эозинофильной пневмонии или, по современной терминологии, о пневмоните. Так, у одного нашего больного с обострением банальной интерстициальной пневмонии и непереносимостью антибиотиков, среди других признаков лекарственной аллергии был пневмонит (эозинофилия до 22%), существовавший около 3 недель. Несмотря на различные, в том числе более длительные сроки существования, эти пневмониты обычно исчезают полностью. У некоторых больных с бурной аллергической реакцией изменения в легких могут достигать степени некроза легочной ткани с развитием апутридной гангрены, что приводит к смерти больного, как это наблюдалось нами при непереносимости сульфаниламидов, или появлению одной или нескольких тонкостенных полостей (каверн).

Особые трудности для правильной оценки подобных каверн возникают при аллергии к противотуберкулезным препаратам, применяемым по поводу достоверного или предполагаемого туберкулеза легких. Поспешная, без достаточной критичности квалификация подобных полостей как результат прогрессирования специфического процесса приводит врача к ошибочной тактике: вместо того чтобы отменить или заменить плохо переносимые лекарства, точную дозу их увеличивают. Состояние больных при этом ухудшается в связи с прогрессированием неспецифической, собственно медикаментозно-аллергической реакции. Вовлечение в процесс жизненно важных органов (сердце, легкие, почки) может служить ближайшей причиной смерти



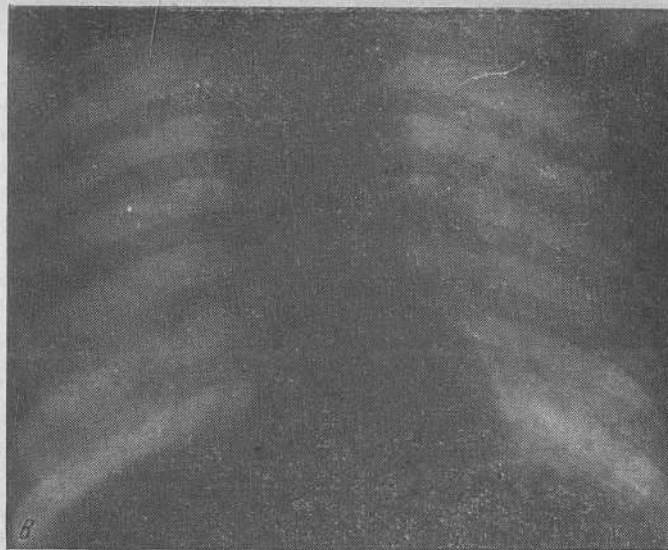


Рис. 19. Серия рентгенограмм больного И.
а — при поступлении: изменений в легочных полях не обнаружено; *б* — через 8 дней: в нижнем легочном поле слева над диафрагмой нежная тень инфильтрата, сливающаяся с куполом диафрагмы; *в* — через 9 дней, т. е. через день после предыдущего исследования: инфильтративная тень над левым куполом диафрагмы исчезла.

больного, как это с большой наглядностью имели возможность наблюдать и мы в одном посмертно консультированном нами аналогичном случае.

При благоприятном течении всего синдрома лекарственной аллергии такие полости исчезают довольно быстро.

Правильную оценку пневмопатий как сосудистых лекарственных пневмоний облегчает появление их одновременно или на фоне ранее возникших других, бесспорных медикаментозно-аллергических синдромов, исчезновение их при прекращении применения лекарства-аллергена и появление вновь при повторном его назначении, а также ухудшение состояния больных и течения процесса в легких под влиянием плохо переносимых противовоспалительных и антибактериальных средств. Все это является также важным дифференциально-диагностическим признаком. Кроме того, противомикробная терапия при лечении подобных больных обычно малоэффективна. Благоприятный эффект дают

обычно десенсибилизирующие и антигистаминные средства при условии их хорошей переносимости.

Особенно большие трудности для правильной оценки процесса возникают в тех случаях, когда поражение легких бывает первым или единственным проявлением лекарственной аллергии. Резистентность больных пневмониями к сульфаниламидам и антибиотикам должна быть поводом для обсуждения возможной лекарственной этиологии поражения легких.

Определенные трудности возникают и в тех случаях, когда лекарственные изменения в легких комбинируются с уже имеющимся инфекционным острым или хроническим процессом в них, как это наблюдалось нами у 4 больных. В этих случаях правильный диагноз устанавливался лишь в процессе клинического наблюдения при тщательном учете всех особенностей течения основного заболевания. Иногда диагноз лекарственного поражения легких ставился только на вскрытии. Так, у больного с бронхоневмонией (история болезни приводится далее), погибшего при явлениях тяжелой непереносимости камфары, клинически выразившейся геморрагическим миозитом, на аутопсии, помимо того, была выявлена распространенная геморрагическая пневмония.

Можно полагать, что геморрагический характер процесс приобрел в связи с присоединением васкулита не только мышц, но и легких.

Кроме того, как показали наши исследования, необходимо иметь в виду возможность возникновения у больных с лекарственной непереносимостью, особенно при агранулоцитозе или аплазии костного мозга, банальной пневмококковой или даже острой туберкулезной пневмонии как проявления общей септицемии (Barksdale с сотр., 1948) или синдрома Ландузи (Oswald, 1963), а также обострения местной инфекции. Подобные пневмонии мы наблюдали у 9 больных с лекарственным агранулоцитозом и апластической анемией. Это пневмонии протекали, как правило, очень тяжело и у ряда больных явились непосредственной причиной смерти.

Поражение плевры отмечено нами у 5 из 300 больных, причем у 3 из них оно сочеталось с очаговыми изменениями в легких, а у 2 было одним из признаков полисерозита. У 3 больных поражение носило характер сухого плеврита и клинически выражалось типичными плевральными болями, усиливающимися при дыхании и кашле, и шумом трения

плевры. У 2 больных отмечался выпот в плевральную полость, у одной из них довольно значительный.

Эксудативный плеврит с инфильтрацией в легких возникал у больных вследствие непереносимости фурадонина (нитрофурана), как об этом сообщали Israel, Diamond (1952) и Robinson (1964). Подобно другим признакам лекарственной болезни изменения в плевре были нестойкими и исчезали одновременно с другими ее проявлениями.

Поражение верхних дыхательных путей выражалось, как правило, острыми катаральными процессами на слизистой оболочке носа, в придаточных полостях или бронхах. При терапевтических заболеваниях эти процессы обычно являются следствием резорбтивного действия лекарства-аллергена. При ином, в особенности ингаляционном, способе поступления лекарства-аллергена в дыхательные пути пораженным может оказаться лишь какой-либо один из отделов дыхательного тракта, что обуславливает значительное разнообразие поражений дыхательных путей при аллергии, в том числе лекарственной.

«Лекарственный насморк» наблюдается при повышенной чувствительности к йоду, хинину и сульфаниламидам, а, как выяснено в последнее время, также к бутадиону и аминазину. Именно при непереносимости этих препаратов мы отмечали ринит у 19 больных.

Острый катаральный аллергический ринит не нарушает, как правило, общего состояния больных и нередко исчезает, так же быстро как появляется, после отмены плохо переносимого лекарства. Поэтому больные лекарственным ринитом очень редко бывают объектом врачебного наблюдения. Чаще всего, как это было и в наших исследованиях, врач наблюдает риниты, сочетающиеся с другими, более тяжелыми симптомами лекарственной болезни. При этом катар слизистых оболочек верхних дыхательных путей сочетается или с поражением легких, или с аналогичным поражением слизистых оболочек других органов (глаз, мочевых путей и т. д.), в том числе бронхов. В подобных случаях возникает своего рода системное поражение слизистых оболочек, близкое к системной красной волчанке (Rallison с сотр., 1961; Melvin и Howie, 1961), которое было отмечено нами у 8 из 19 больных. Особенно тяжелым поражение слизистой оболочки было у больного бронхогенным раком легкого, в прошлом плохо переносившего стрептоцид. Применение йодолипола при бронхографии сопровождалось развитием тяжелой аллергии, близкой к синдрому Рейтера,

с лихорадкой, зудящими высыпаниями на коже, назофарингитом, отеком лица и полового члена, уретритом и эозинофилией до 7%.

Таким образом, поражения органов дыхания при лекарственной болезни бывают различны — от легких, по существу функциональных нарушений до тяжелых, необратимых органических процессов, которые могут быть непосредственной причиной смерти больных.

Поражение почек

Изменения почек при лекарственной болезни долгое время не привлекали должного внимания врачей. Во взглядах на причину поражения этого органа господствовало представление о подавляющем значении токсических и инфекционных факторов. Вопросы поражения почек, вызываемого непрямым токсическим действием лекарств, стали уделять специальное внимание особенно со времени введения в медицинскую практику сульфаниламидных препаратов и именно с изучения сульфаниламидной кристаллурии, сопровождающейся олигурией, которую стали объяснять механической закупоркой канальцев кристаллами апетилированных и в меньшей степени неизмененных сульфаниламидов (Stryker, 1940; Antopol с сотр., 1941; Р. Мер про-1946; А. А. Вайндрух и А. Д. Померанец, 1946; Литта не ган, 1948; С. Г. Горин, 1949; А. З. Бурштейн, 1957, ...).

Изолированная кристаллурия, как было доказано дальнейшими исследованиями, встречается, однако, редко; к тому же даже значительная кристаллурия как таковая не сопровождается, как правило, изменением функции почек, как это показали в эксперименте Restorff (1942—1943), Thaddea и Zoloff (1943). Как теперь известно, большее значение в патологии почек при лечении сульфаниламидами имеет поражение собственно паренхимы почек аллергической природы, на что впервые указал в 1942 г. Black-Schaffer. Изучение этих изменений позволило выделить поражения трех типов: интерстициальное воспаление; гранулематозное поражение мелких сосудов с тромбозами и очаговыми некрозами прилежащих участков или без них; дегенеративные изменения канальцевого аппарата. Различные комбинации степени выраженности этих изменений и создают причудливую картину поражения почек при непереносимости сульфаниламидов, начиная от легких, по существу функциональных расстройств до тяжелых, необ-

ратимых состояний, служащих причиной смерти отдельных больных при применении даже незначительных доз лекарств (Murphy с сотр., 1944; French, 1946; Rollingshoff, 1949; Н. В. Архангельская, 1954, и др.).

Клинически сульфаниламидное поражение почек проявляется довольно постоянным синдромом в виде олигурии или анурии, протениурии, гематурии, цилиндрурии с последующим довольно быстрым развитием азотемии. Поражение почек редко встречается изолированно, оно, как правило, сочетается с другими, хорошо известными проявлениями лекарственной болезни (дерматит, лихорадка, изменения крови, артралгии, гепатит и др.).

Помимо непереносимости сульфаниламидов, аналогичные поражения почек вызывает непереносимость и целого ряда других, в том числе новейших, лекарственных средств. Так, Е. Н. Миракинц (1930), Rich (1945) находили подобные изменения в почках у больных с непереносимостью йода. П. И. Крапивинцев (1935) указал на сосудистый характер поражения почек при этом; по его описанию, в почках «все артериолы и часть артерий более крупного калибра резко утолщены, просвет их сужен, местами почти сплошь закрыт. Интима сосудов разрыхлена, местами пропитана гомогенной, фибриноидного вида субстанцией. Отмечаются слои местами хорошо сохранены; в части

Острые в наблюдаются очаговые фибриноидные некрозы каждого слоя. Некоторые сосудики превращены в сложные фибриноидные кольца. Участки почечной паренхимы, соответствующие измененным таким образом сосудам, находятся в состоянии атрофии. Тяжелее всего поражены, однако, капиллярные клубочки. Большинство из них представляет собой более или менее крупные глыбчато-зернистые массы, в которых невозможно узнать очертания предшествовавших капиллярных петель. Массы эти пропитаны лейкоцитами и ядерными глыбками самых причудливых очертаний. Некоторые из клубочков находятся в состоянии полного распада и без резких границ сливаются с лейкоцитарнопропитанной капсулой. В просвете канальцев содержатся эритроциты, лейкоциты и фибриноидные глыбки».

Л. Н. Машкиллейсон и Е. Я. Герценберг (1938) сообщили о случае узелкового периартериита, развившегося в результате непереносимости йода у женщины 58 лет, страдавшей третичным сифилисом и в прошлом неоднократно лечившейся препаратами йода без осложнений. Последний раз больная принимала йод в небольших дозах и лишь в

течение 6 дней; заболевание развилось на 2-е сутки от начала этого курса лечения и привело к смерти больной через 2 недели. На секции выявлена картина узелкового периартериита с поражением сосудов почти всех органов, в том числе почек.

П. И. Големба и Е. Н. Оганесян (1947), Spring (1951), А. Я. Пытель (1956), Н. С. Макоха (1959) наблюдали поражение почек при непереносимости пенициллина. McGeachy и Bloomer (1953) опубликовали два случая смерти от непереносимости люминала, причем среди поражений были найдены изменения в почках. Lipsett и Goldman (1954), Scheitlin и Jeannert (1957), Streicher (1964) отметили изменения в почках в случае анурии и быстро развившейся азотемии при непереносимости бутадииона (фенилбутазолидина). А. В. Бондарчук (1937) сообщил о случае острого нефроза с протеинурией до 10% у больного после паранефральной блокады по поводу язвенной болезни. Автор связал это поражение почек с большой чувствительностью больного к новокаину; травма почек при производстве блокады исключалась.

Различные изменения в почках, несомненно связанные с плохой переносимостью лекарств — пенициллина, апресина, пирамидона, димедрола, сульфаниламидов и др., — мы наблюдали у 37 (13,8%) из 269 больных, у которых была исследована моча в период лекарственной непереносимости. У 43 других больных поражения почек были проявлением основного заболевания и нами учитывались отдельно.

У 34 из 37 больных изменения в моче возникли впервые, а у 3 больных отмечалось значительное ухудшение течения уже имевшихся заболеваний почек (почечнокаменной болезни и пиелостита у 1, хронического нефрита у 2 больных). У 2 из этих 37 больных в прошлом уже отмечались признаки непереносимости лекарств с поражением почек.

О поражении слизистых оболочек мочевыводящих путей вплоть до тяжелого уретрита и ангионевротического отека стенки мочеточника у наших больных при непереносимости препаратов йода упоминалось выше. Синдрома цистита не было ни у одного из больных. Однако возможность развития аллергических циститов вследствие непереносимости лекарств исключить нельзя.

У большего числа больных изменения в почках клинически выражались лишь различной степенью протеинурии и микрогематурии без признаков более глубокого пораже-

ния органа. Наиболее часто из диффузных поражений почек у наших больных встречался острый нефрит, однако картина его обычно была стертой. Чаще всего отмечались альбуминурия и отеки, реже наблюдалась вся характерная классическая триада. Альбуминурия у наших больных, как правило, не бывала значительной и обычно составляла несколько десятых промилле. Выделение белка с мочой было очень кратковременным и улавливалось часто только в течение нескольких дней. Макрогематурия нами не наблюдалась, преходящая микрогематурия встречалась довольно часто. Одновременно с белком в моче часто обнаруживались гиалиновые цилиндры. Другие разновидности цилиндров в моче появляются лишь в случаях тяжелого поражения почек или при комбинации лекарственного нефрита с хроническим. Отеки при лекарственном нефрите у наших больных большей частью были умеренными и отличались большой подвижностью: быстро появлялись и быстро исчезали после отмены лекарства.

Повышения артериального давления в легких случаях поражения почек обычно не отмечалось: лекарственный нефрит протекал со свойственным лекарственной непереносимости пониженным или нормальным давлением. В случаях тяжелого поражения почек артериальное давление умеренно повышалось.

У некоторых больных поражение почек протекало тяжело и в клинической симптоматологии лекарственной болезни выходило на первый план по сравнению с другими, более обычными ее признаками, как это можно видеть из следующего примера.

Больной Р., 50 лет, инженер по рентгеновским установкам, находился в клинике с 29/II по 21/IV 1960 г.

Аллергических заболеваний в семье больного не было. Из перенесенных заболеваний, помимо детских инфекций, отмечал воспаление легких в 17 лет, периодически обостряющийся хронический холецистит с 32 лет, ранение мягких тканей голени в 34 года, инфаркт миокарда в 48 лет. До последнего времени чувствовал себя удовлетворительно, работал с полной нагрузкой. В связи с тем что по работе приходилось иметь дело с рентгеновскими установками, находился под диспансерным наблюдением: каждые 3 месяца подвергался врачебному осмотру, исследованию крови и мочи, которые всегда были нормальными. Последнее обследование проведено за 1½ месяца до настоящего заболевания. Моча в тот период также была без изменений (удельный вес 1024).

В начале января 1960 г. по поводу головной боли вследствие катара верхних дыхательных путей, протекавшего без лихорадки и нарушения работоспособности, больной принял несколько таблеток пирамидона. Заметил, что после каждой таблетки у него повыша-

лась температура до $37,5^{\circ}$ («парадоксальная температура»); появились боли в суставах без изменения их конфигурации. Эти симптомы были ошибочно расценены как проявления ревматизма; противоревматическое лечение ввиду плохой переносимости пиримидона продолжено бутадioniом. При этом температура в течение нескольких дней была нормальной, боли в суставах уменьшились. В этот период больной был вакцинирован против оспы: вокруг 2 и 3 скарификаций была очень незначительная кожная реакция.

Однако дальнейшее настойчивое лечение бутадioniом, а позднее реопирином сопровождалось более значительным повышением температуры — до 38° , усилением артралгий, а также появлением геморрагической сыпи, расцененной как ревматическая пурпура, болезненных язв на языке и слизистой оболочке ротовой полости, неприятных ощущений в носу, лейкоцитоза (15 100) и ускоренной РОЭ (63 мм в час); моча не исследовалась. Применение одновременно с бутадioniом неинцилина в течение недели существенно не изменило состояния, хотя язвенный процесс во рту уменьшился и сыпь почти полностью исчезла. Госпитализирован для уточнения диагноза.

При поступлении больной жаловался на слабость, боли в суставах, особенно рук, лихорадку, иллой аппетит. Общее состояние было относительно удовлетворительным; кожа чистая, суставы внешне не изменены, но болезненны при движении; слизистая оболочка носа гиперемирована, на боковой поверхности языка и слизистой оболочке щек глубокие язвы размером до 1×1 см. Сердце, по данным рентгенологического обследования, несколько увеличено с признаками поражения миокарда на электрокардиограмме; артериальное давление 150/80 мм (в прошлом всегда нормальное). Печень определялась увеличенной (размеры по Курлову 12/2—10—8 см); селезенка не пальпировалась, но перкуторно была увеличена. Легкие и нервная система без отклонений от нормы.

Картина крови: Hb 9,8 г%, эр. 3 370 000, л. 10 850, в. 3%, п. 3%, с. 76%, лимф. 11%, мон. 7%; цветной показатель 0,87; РОЭ 54 мм в час.

В сыворотке крови: билирубин 0,31 мг%, реакция непрямая; холестерин 131 мг%; осадочные пробы: сулемовая 1,39, тимоловая 4,1 единицы, формоловая ++; общий белок 8,49 г%, альбумин 4,96 г%, остаточный азот 38,4 г%.

Моча: удельный вес 1018, белок 2,7%; в осадке эритроциты неизмененные и выделенные в значительном количестве, лейкоциты до 45, цилиндры гиалиновые 3—5 в поле зрения, почечный эпителий в небольшом количестве, зернистые цилиндры единичные в препарате.

По заключению окулиста глазное дно не изменено.

Патологических изменений в других органах при детальном клиническом обследовании, включавшем рентгенологическое исследование костей, почек, желудочно-кишечного тракта, серологические тесты на активность ревматизма и ревматоидного артрита, бактериологическое определение стерильности крови и флоры ротовой полости и экскретов и некоторые другие, более редкие лабораторно-инструментальные исследования, не обнаружено.

Хотя диагноз ревматизма у больного был сомнительным, тем не менее и в клинике в период обследования (первые 8 дней) применялось лечение реопирином (!). Состояние больного продолжало ухудшаться, причем особенно прогрессировали изменения в поч-

ках: за короткий период удельный вес мочи снизился до 1012—1005, осадок был стойко патологическим; артериальное давление повысилось до 160/90 мм; за месяц изменилось глазное дно: сосочки стали резко бледными; отмечены значительная узость артерий и извитость вен, резкий отек сетчатки в области желтого пятна и вокруг соска, стертый рисунок желтого пятна. Быстро нарастала азотемия (остаточный азот 60—84—92 мг%) с типичными клиническими проявлениями уремии.

За 2 недели до смерти у больного появились признаки антибиотикорезистентной плевропневмонии (мокрота с кровью, боли в грудной клетке при дыхании, влажные хрипы в правом легком и шум трения плевры, а позднее экссудат в правой плевральной полости) и миокардита (глухие тоны сердца, тахикардия и частая экстрасистолия, острая тотальная сердечная недостаточность с приступами сердечной астмы, острым набуханием печени, асцитом, анасаркой, замедлением скорости кровотока с 14 до 24 секунд). 21/IV больной скончался при нарастающих явлениях почечной и сердечной недостаточности.

Формулирование окончательного клинического диагноза встретило известные трудности: убедительные признаки поражения почек и на протяжении почти всей болезни сравнительно малая выраженность изменений в других органах не позволяли отказаться от признания почечного процесса основным в патологии больного. В то же время быстрое развитие и прогрессирование почечной недостаточности не совсем обычно для заболеваний почек.

Клинический диагноз: подострый нефрит злокачественного течения; уремия; азотемия, анемия, перикардит; бронхопневмония; атеросклеротический кардиосклероз; миокардит (?); нарушение кровообращения в большом и малом круге; сердечная астма, двусторонний гидроторакс, застойная печень, асцит, периферические отеки.

На аутопсии обнаружены признаки подострого нефрита и уремии.

При микроскопическом исследовании в почках, легких и сердце найдены значительные изменения. В почках большая часть клубочков с некрозами капиллярных петель или полностью некротизирована (рис. 20). Вокруг таких измененных клубочков обнаружена массивная воспалительная инфильтрация, состоящая из гистиоцитов, плазматических клеток и лейкоцитов, среди которых преобладают эозинофилы. Видны единичные макрофагальные элементы. Местами воспалительная инфильтрация полностью разрушила капсулы Шумлянского — Боумена, а от клубочков остались в центре бесструктурные розового цвета участки. В этих местах в воспалительном инфильтрате число макрофагальных элементов возрастало. Создавалось впечатление гранулематозных разрастаний. В сохранившихся клубочках была видна пролиферация нефротелия в виде полудуний. Единичные клубочки гиалинизированы. В извитых канальцах отмечались резкие дистрофические изменения эпителия вплоть до отложения липоидов и некроза, а также атрофии эпителия с расширением просвета канальцев. Строма была умеренно склерозирована, с множественными крупными воспалительными инфильтратами, состоящими из круглых элементов, гистиоцитов, плазматических клеток и большого количества эозинофилов. Местами воспалительная инфильтрация разрушила стенки канальцев. Стенки артерий (средних и мелких) как в коре, так и в мозго-

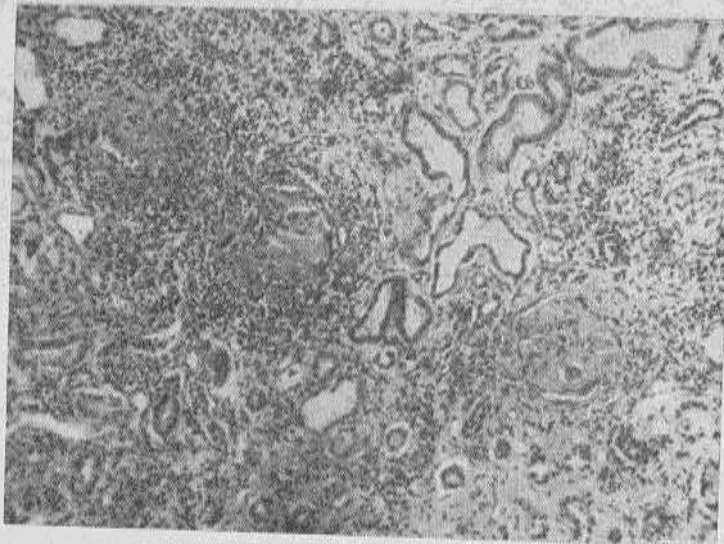


Рис. 20. Почка. Некротический капиллярит петель клубочков.

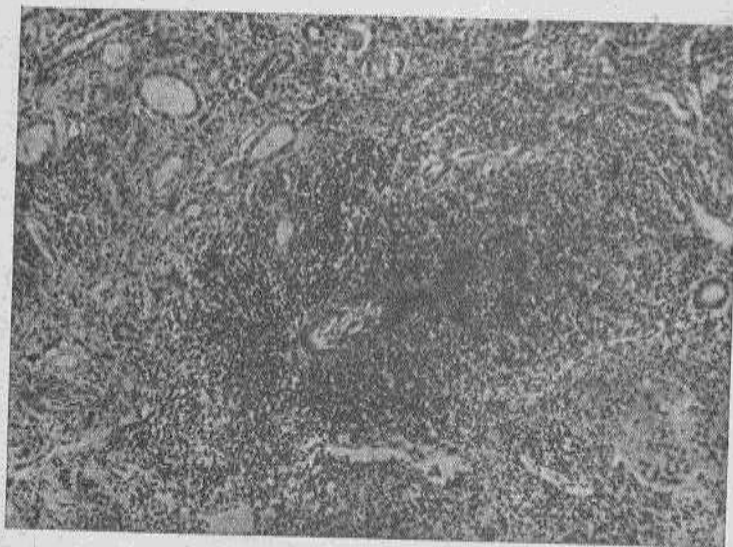


Рис. 21. Почка. Некротический артерит.

вом слое, в области лоханок резко воспалены, местами некротизированы по всей окружности, местами представлены гомогенной розового цвета массой (рис. 21). Эндотелий или слущен, или с явлениями резкой пролиферации, иногда выполняет просвет сосудов. В последних встречались свежие фибриновые пристеночные тромбы. Воспалительная инфильтрация стенок сосудов состояла из круглых элементов, плазматических клеток, большого количества эозинофилов и единичных макрофагальных элементов. Местами воспалительная инфильтрация переходила на окружающую ткань, разрушала стенки сосудов. В окружности таких сосудов были видны очаги кровоизлияний.

В легких часть артерий мелкого и среднего калибра диффузно инфильтрирована круглыми клетками, плазматитами и лейкоцитами, среди которых преобладали эозинофилы. Стенки неразличимы из-за массивного воспалительного инфильтрата, кое-где видны участки ее в виде гомогенных розового цвета обрывков (рис. 22, а, б, в).

В миокарде, помимо умеренного кардиосклероза, найдены выраженные признаки очагового миокардита (рис. 23). Воспалительные инфильтраты состояли из круглых и плазматических клеток, а также большого количества эозинофилов.

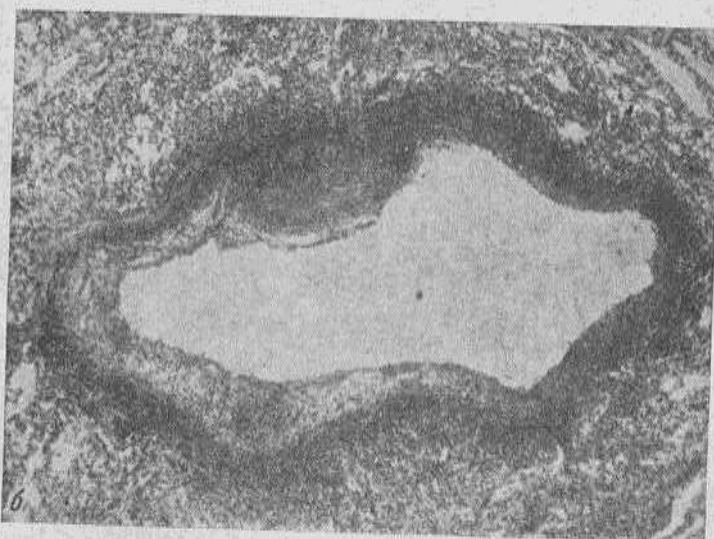
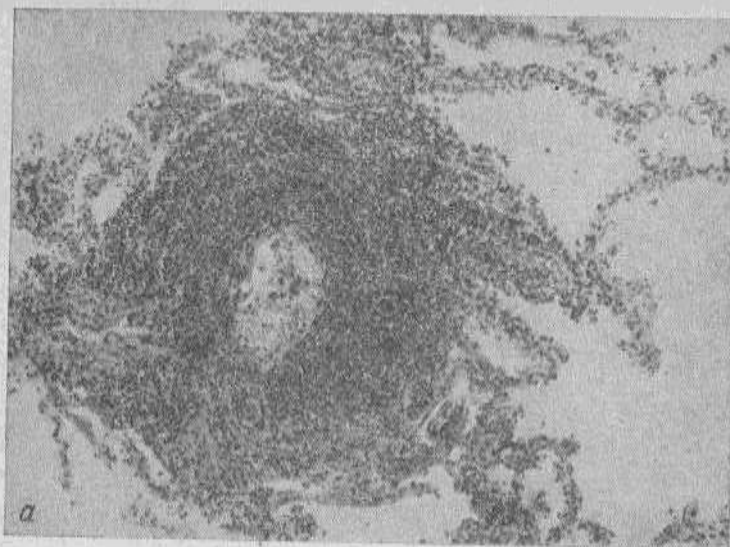
Таким образом, гистологические данные указывали на тяжелый панваскулит, местами с некротическими изменениями в стенках сосудов. Большая часть этих изменений соответствовала картине узелкового периаартериита. В сердце выявлен аллергический миокардит.

Патологоанатомический диагноз: распространенный панваскулит с преимущественным поражением сосудов почек и легких, аллергический миокардит и подострый нефрит с уремией как результат непереносимости бутадiona.

Заключение. У больного 50 лет применение пирамидона и особенно бутадiona по поводу гриппа и ошибочно предполагавшегося ревматизма осложнилось непереносимостью этих препаратов, клинически выразившейся подострым нефритом прогрессирующего течения, распространенным панваскулитом с преимущественным поражением почек и легких и аллергическим миокардитом.

Васкулит с чертами узелкового периаартериита в сочетании с аллергическим миокардитом при непереносимости различных лекарств наблюдали многие исследователи (Rich, 1942; Lichtenstein и Fox, 1946; Steinberg с сопр., 1953; O'Brien и Storey, 1959, и др.). О тяжелом поражении почек при непереносимости фенилбутазона сообщали Richardson и Alderfer (1963).

Весьма показательным у нашего больного было быстрое развитие гипостенурии, азотемии, анурии и уремии, которая в основном и привела к смертельному исходу через 3 месяца от начала заболевания. Следовательно, в приведенном примере быстро прогрессирующие изменения в



почках имели ведущее значение как в клинике, так и в исходе заболевания.

Более доброкачественное, хотя и затяжное, течение поражения почек мы наблюдали у другой больной с непере-

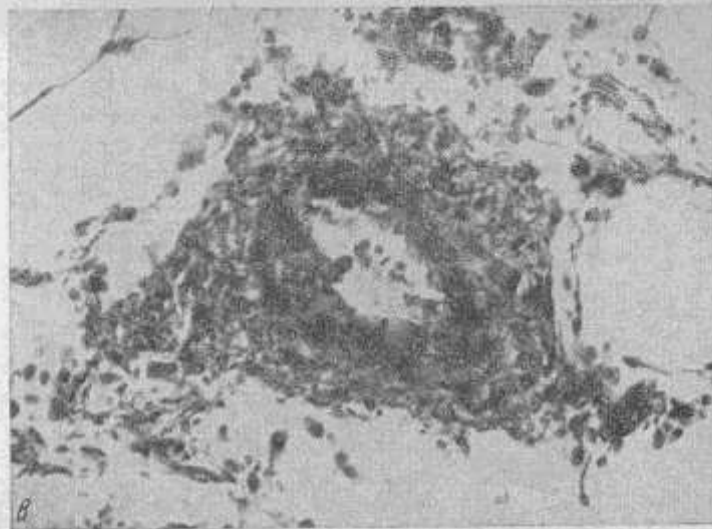


Рис. 22. Легкое.

а — поражение сосуда типа узелкового периартериита; *б* — фибриновый некроз стенки сосуда с пристеночным тромбом; *в* — пан-вакулит.

носимостью стрептоцида. Процесс в почках, начавшийся как «лекарственная почка», в дальнейшем принял затяжное течение типа хронического нефрита.

Течение и прогноз лекарственного нефрита, как правило, благоприятные. В случаях серьезных почечных поражений смерть больных наступает обычно в связи с тяжестью течения лекарственной болезни вообще и одновременным поражением других жизненно важных органов (сердце, легкие, мозг), а не непосредственно в связи с нефритом, даже тяжелым.

Вопрос о переходе острого лекарственного нефрита в хронический решается в плане перерастания синдрома лекарственной непереносимости в системное сосудистое страдание, как это было очевидно и в приведенном выше примере.

Поражение почек при лекарственной непереносимости, помимо гемолитической анемии, может выражаться исключительно более или менее значительной протеинурией, своего рода дистрофическим нефротическим синдромом. Подобная протеинурия при лекарственной непереносимости

обычно является следствием доброкачественного поражения почек и быстро исчезает после отмены плохо переносимого лекарства. Особенно значительная протеинурия наблюдалась нами у больной с пирамидоным агранулоцитозом без признаков патологии почек в прошлом: выделе-

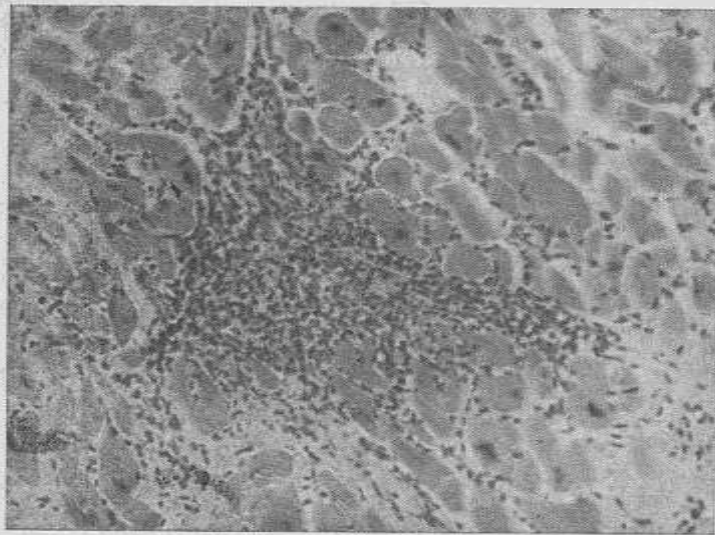


Рис. 23. Миокард. Воспалительный инфильтрат, состоящий из круглых и плазматических клеток с большим количеством эозинофилов.

ние белка с мочой достигало 12‰ при наличии в осадке различных цилиндров, вплоть до восковидных; артериальное давление, концентрационная и азотвыделительная функции почек не изменялись. Протеинурия исчезла одновременно с агранулоцитозом.

Значительного увеличения содержания в сыворотке холестерина у подобных больных мы не наблюдали, возможно, вследствие сравнительной кратковременности существования таких изменений (?).

Необходимо отметить, что в последнее время в связи с развитием аллергической концепции амилоидоза появились сообщения о развитии амилоидной дегенерации внутренних органов, в частности сердца, и при лекарственной непереносимости. Нами также наблюдался амилоидоз у больной

после лечения пневмонии большими дозами плохо переносимых антибиотиков. Других причин для развития амилоидной дегенерации на аутопсии найдено не было. Однако вопрос о связи амилоидоза с лекарственной болезнью требует дальнейших исследований.

При лекарственной непереносимости типа острой гемолитической анемии поражение почек повторяет особенности гемолитической почки вообще. Можно полагать, что гемоглинурия имеет лишь второстепенное значение в механизме поражения почек, которые тяжело страдают в основном вследствие нарушения кровоснабжения и рефлекторных расстройств. При этом массивная, но скоро проходящая протеинурия возникает, как обычно, при участии поражения клубочкового фильтра. Как правило, поражение почек при лекарственном гемолизе носило доброкачественный характер и быстро исчезало при проведении правильных мероприятий. Однако известны случаи анурической смерти при гемолитической анемии, возникшей даже от применения ничтожных доз лекарств, в частности хицина.

Таким образом, признаки поражения почек при лекарственной болезни встречались у 13,8% больных. Изменения возникали как в остром периоде развернутой лекарственной болезни, так и, реже, в виде синдрома изолированного поражения почек. У большинства больных поражение почек укладывалось в картину острого нефрита, реже встречался нефротический синдром, не исключалась возможность развития амилоидоза. У 3 больных наблюдалось развитие гемолитической почки. Как правило, эти изменения были легко обратимы, но рецидивировали при повторном применении лекарств, принимая при этом тяжелое течение, вплоть до смертельных исходов при явлениях почечной недостаточности.

Поражение печени

Вопрос о нетоксических неспецифических лекарственных гепатитах как часть вопроса об аллергических гепатитах вообще в настоящее время окончательно не решен. С открытием вирусного происхождения большинства желтух существование аллергических гепатитов подвергается сомнению. Между тем наблюдения подтверждают возможность развития чисто аллергических, в том числе лекарственных, гепатитов.

Так, неоднократно подвергался обсуждению вопрос о влиянии атофана на печень (Short и Bauer, 1933; Palmer и Woodall, 1936; Bryce, 1938; Lenzer с сотр., 1947, и др.). Было экспериментально доказано, что сам по себе препарат не повреждает ткани печени. Предполагается, что изменения печени при его употреблении имеют аллергический характер. Это подтверждается нередким сочетанием их с другими проявлениями лекарственной болезни. Следовательно, механизм атофановой желтухи пока еще полностью не раскрыт. Тем не менее Мадьяр (1962) подчеркивает, что атофановый гепатит протекает тяжело и в половине случаев заканчивается смертью больных вследствие острой дистрофии или последующего цирроза печени.

Р. О. Кушкий (1955) наблюдал тяжелую лекарственную болезнь с гепатитом, развившуюся вследствие непереносимости сульфаниламидов, примененных в незначительной дозе.

А. Я. Пытель (1955) сообщил о тяжелой реакции при применении пенициллина со стрептомицином, сопровождавшейся выраженной желтухой и поражением почек, а также опубликовал историю болезни женщины 30 лет, у которой после длительной стрептомицинотерапии возникли иктеричность кожи, пятна на слизистой оболочке, лихорадка и тяжелое общее состояние. Отмена препаратов в обоих случаях привела к выздоровлению в короткий срок.

По данным ряда авторов (Gebhart с сотр., 1958; Benitez с сотр., 1957), применение аминазина, аллергия к которому, как известно, обладает широким диапазоном клинико-морфологических проявлений, а также аспирина вызывает гепатиты, симулирующие холангиолитические формы болезни Боткина и повторяющие иногда признаки ее тяжелых форм, вплоть до смертельной острой атрофии печени (Киров, Дончев, Васильев, 1950; Paine, 1958). В отдельных случаях тяжелый лекарственный гепатит может протекать и без желтухи (Bartholomew и Cain, 1956). Мадьяр (1962) привел описание больной с непереносимостью неосальварсана и сульфаниламидов, прием которых трижды через большие промежутки времени вызывал, помимо дерматита, крапивницы, эозинофилии и артралгий, желтуху и гепатомегалию. Желтуха и гепатомегалия полностью исчезали одновременно с другими проявлениями аллергии после прекращения лечения этими средствами. Аллергические пенициллиновые гепатиты наблюдали Howells и Kerr (1946), Welch с сотрудниками (1953).

Различные функциональные изменения печени, вплоть до развития реактивного гепатита, связанные непосредственно с лекарственной болезнью, наблюдались нами у 60 (20%) из 300 больных. Поражения печени, развившиеся в связи с основной болезнью, у 76 других больных нами учитывались особо.

Изменения печени, связанные с лекарственной непереносимостью, варьировали от увеличения и болезненности печени различной степени (у 44 из 60 больных) до выраженной картины диффузного поражения печени, вплоть до лекарственного гепатита (у 16 больных). У 9 больных, у которых развился лекарственный гепатит, не было предшествующих заболеваний печени, у 7 в период лекарственной болезни отмечалось значительное ухудшение уже имевшегося заболевания печени.

Гепатомегалию и особенно реактивный гепатит с изменением функциональных проб мы наблюдали обычно при более тяжелом течении развернутой лекарственной болезни. Случаев изолированного лекарственного гепатита нам не встречалось, хотя наличие подобных его форм вполне допустимо.

Степень увеличения печени у наших больных была различной: от незначительной (до края реберной дуги) у 17 больных до выраженной гепатомегалии у 27 больных. Увеличение печени не было связано с недостаточностью кровообращения, так как никаких других признаков декомпенсации не отмечалось. Как правило, печень увеличивалась равномерно за счет обеих долей. Увеличенная печень сохраняла нормальную форму, поверхность ее и нижний край были гладкими, эластичными и податливыми. Неровностей и узловатостей у больных не наблюдалось, за исключением тех, у которых лекарственный гепатит сочетался с другими заболеваниями печени.

Боли в области печени, как правило, не были резкими; в ряде случаев они были настолько незначительными, что выявлялись только при пальпации правого подреберья. Обычно боли были тупыми, иногда распирающими. При поколачивании реберной дуги они усиливались. В некоторых случаях боли были летучими и без особой видимой причины то появлялись, то исчезали. Как правило, болевой синдром не определял тяжести общего состояния больного.

Желтуха как признак поражения печени при лекарственной болезни наблюдалась редко. Обычно желтуха была неинтенсивной (в сыворотке крови содержание билируби-

на не превышало 1 мг% по ван ден Бергу) и непродолжительной. Желчевыделительная функция печени быстро нормализовалась после отмены плохо переносимого лекарства даже у больных с холангиолитическим (медикаментозным) гепатитом, который, как известно, характеризуется особенно длительным нарушением пигментного обмена. Зуд вообще характерен для лекарственной болезни и не является симптомом исключительно желтухи.

Увеличения желчного пузыря в непосредственной связи с непереносимостью лекарств мы ни разу не отметили. В то же время у больных, погибших от лекарственной аллергии, в стенке желчного пузыря неоднократно выявлялись изменения, типичные для лекарственной болезни. Подобные изменения могут быть источником болевого симптома или функциональных, а возможно, и более глубоких нарушений.

Гепатомегалия нередко сочеталась с увеличением селезенки. Однако спленомегалия при лекарственной болезни скорее является следствием повышения функций ретикулоэндотелиальной системы, чем признаком поражения печени. Не случайно поэтому увеличение селезенки при лекарственной непереносимости часто сочетается с лимфаденопатией. Спленомегалию можно связывать с поражением печени, по-видимому, лишь в случаях более глубокого поражения последней. Так, селезенка была увеличенной у 7 из 9 наших больных с чисто лекарственными гепатитами. Обычно селезенка пальпировалась у края реберной дуги (длинник ее равнялся 8—11 см), была мягкой, иногда болезненной при ощупывании. Спленомегалия нередко констатировалась несколько позже, а исчезала раньше, чем другие проявления лекарственной болезни. Если селезенка уже была увеличенной в связи с основным заболеванием, то при лекарственной непереносимости, в том числе с гепатитом, размеры ее увеличивались еще больше.

У 16 больных, помимо увеличения и болезненности печени, отмечалось изменение осадочных и других проб, указывающее на расстройство ее функций, что и расценивалось нами как признак более глубокого поражения паренхимы типа гепатита. У этой группы больных в сыворотке крови, помимо билирубина, мы определяли в динамике содержание холестерина, общего белка и его фракций, ставили формоловую, тимоловую и фуксинсулемовую пробы.

При лекарственной болезни, протекающей с признаками поражения печени, в остром периоде наблюдаются значи-

тельные изменения осадочных проб: тимоловой до 13 единиц (при норме 4—5 единиц), сулемовой до 0,66 (при норме 1,8—2). Среди лабораторных показателей изменения сулемовой и тимоловой проб, как правило, были наиболее чувствительными, быстро развивающимися показателями, которые почти всегда возникали параллельно клиническим признакам поражения печени. Формоловая проба оказывалась положительной только в случаях тяжелого поражения печени или главным образом в случаях сочетания лекарственного гепатита с каким-либо другим предшествующим заболеванием ее. Содержание протромбина изменялось только у больных с тяжелым сочетанным поражением печени.

Лекарственное поражение печени протекает различно в зависимости от предшествующего ее состояния. Течение собственно лекарственных гепатитов, как правило, не отличается большой тяжестью. Состояние больных бывает плохим за счет общей тяжести процесса и поражения других органов и систем. Мы не наблюдали перехода «чистого» лекарственного гепатита в хронический гепатит или в подострую дистрофию печени, как об этом сообщается в литературе.

В тех случаях, когда лекарственный гепатит наслаивался на предшествующее заболевание, состояние больных резко ухудшалось. Особое значение такое ухудшение имеет при болезни Боткина, так как более тяжелое ее течение или рецидивы могут вести к развитию подострой атрофии печени или цирроза. Наглядной иллюстрацией сказанному может служить следующее наше наблюдение.

Больная К., 40 лет, воспитательница детского сада, находилась в клинике с 24/VII по 3/X 1952 г. Диагноз: острая тяжелая форма болезни Боткина; непереносимость камполона и инсулина.

Аллергических заболеваний в семье больной не было. В прошлом, кроме детских болезней, перенесла брюшной тиф, воспаление легких, кесарево сечение, аппендэктомию и рассечение спаек в брюшной полости. Настоящее заболевание началось в первых числах июля 1952 г., когда появились тошнота, познাবливание, общая слабость и боли в суставах, а также исчез аппетит. Семь дней назад развилась желтуха. Зуда не было. Весь период до госпитализации больная работала.

При поступлении жалобы на слабость, тошноту, плохой аппетит, боли в правом подреберье, желтуху.

Состояние больной средней тяжести. Температура 36,6°. При осмотре отмечена некоторая адинамия, сонливость, гипотония (артериальное давление 90/60 мм), желтушность кожных покровов и склер без увеличения размеров печени и селезенки (перкуторно

длинник 8 см). Моча темная. Стул 2—3 раза в сутки, кал окрашен. Других изменений во внутренних органах не было.

Картина крови: Нь 67%, эр. 4 340 000, л. 4000, э. 3%, п. 5%, с. 42%, лимф. 40%, мон. 10%; РОЭ 7 мм в час.

В сыворотке: билирубин 5,46 мг% по ван ден Бергу, реакция прямая, быстрая; холестерин 105 мг%; общий белок 6,67 г%; сулемовая проба 1,09; протромбиновое время 20 секунд.

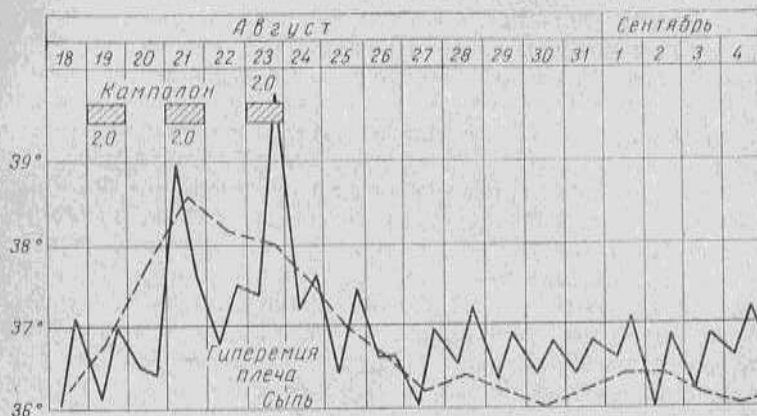


Рис. 24. Схема температурной кривой больной К.

В моче обнаружены желчные пигменты. В кале реакция на стеркобилин положительная.

Больной предписан постельный режим, диета (стол № 5 по Певанеру), обильное питье (до 3 л в сутки) и назначены глюкоза (20 мл 40% раствора внутривенно) с инсулином (5 единиц подкожно), сернистая магнезия и витамин С. С 11/VIII применялся камполон по 2 мл внутримышечно ежедневно. Состояние больной существенно не улучшилось. Суточная доза камполона увеличена вдвое, но первая же инъекция 4 мл вызвала холодный пот, чувство жжения лица и сильное сердцебиение, в связи с чем далее препарат вводили по 2 мл через день.

Тем не менее с этого времени состояние больной стало ухудшаться: усилилась желтуха (содержание билирубина в сыворотке возросло до 11,7 мг%), беспокоил кожный зуд; с 16/VIII сонливость сменилась бессонницей, тошнота стала постоянной, появилась рвота. 21/VIII температура повысилась до 39° (рис. 24), наступило прекомагиозное состояние, которое мы были склонны отнести за счет тяжелого течения болезни Боткина, осложненного развитием подострой атрофии печени. В это время, помимо резчайшей адинамии, отвращения к пище и уменьшения размеров печени, у больной наблюдались высыпания herpes labialis, рассеянные влажные хрипы в легких, тахикардия (пульс 96 в минуту), глухость тонов сердца, в крови лейкоцитоз до 9000, необычно ускоренная РОЭ (100 мм в час). Билирубинемия с прямой реакцией достигла

16 мг%. Содержание холестерина в сыворотке уменьшилось до 83 мг%. Сулемовая проба 0,92.

При рентгеноскопии в легких очаговых и инфильтративных изменений не определялось.

Изменения в легких не укладывались в клиническую картину пневмонии: не было одышки и кашля, хотя хрипы были разлитыми, при рентгеноскопии не выявлено инфильтративных теней, хрипы в легких быстро исчезли после отмены препарата без дополнительных мер. По нашему мнению, катаральные изменения в легких вполне могут быть связаны с аллергическим **набуханием** слизистой оболочки бронхов, аналогичным тому, которое иногда наблюдается при сывороточной болезни.

22/VIII днем на коже плеч по ходу вен появилась гиперемия, симулирующая тромбоз, а ночью — обширная эритема, особенно выраженная на конечностях. Температура повысилась до 40°. Зуд исчез. Заподозрена непереносимость лекарственных средств. 23/VIII все препараты, вводимые больной парентерально, отменены. Назначен димедрол и хлористый кальций.

На следующий же день состояние больной стало несколько лучше, исчезла сыпь. На 4-й день после отмены камполона температура стала нормальной, заметно уменьшилась желтуха, появился аппетит и бодрое настроение, исчезли влажные хрипы в легких. Оставалась незначительная пастозность лица и конечностей. Определена плотная небольших размеров печень.

Картина крови: л. 7600, э. 3%, п. 8,5%, с. 55%, лимф. 26%, мон. 7,5%; РОЭ 38 мм в час.

27/VIII вновь начато введение того же количества глюкозы, а 28/VIII и инсулина. 19/IX отмечены явления непереносимости инсулина: на месте инъекции появился обширный слегка болезненный отек, температура повысилась до субфебрильной. С отменой инсулина и применением хлористого кальция эти явления быстро исчезли.

Больная выздоравливала медленно. Выписана в удовлетворительном состоянии лишь на 70-й день со дня поступления.

Заключение. У больной 40 лет с острой формой болезни Боткина применение камполона осложнилось его непереносимостью, которая клинически выразилась немедленной анафилактической реакцией после одной из первых инъекций препарата с последующим прогрессирующим ухудшением состояния, увеличением интенсивности желтухи, появлением чувства отвращения к пище, резчайшей адинамией, повышением температуры до 40°, тахикардией вместо свойственного болезни Боткина урежения ритма, эритематозными высыпаниями на коже. При продолжении лечения камполоном развилось прекоматозное состояние, что было поводом для предположения о естественном ухудшении в течении основной болезни. Между тем достаточно было правильно оценить состояние больной и отменить камполон, как температура нормализовалась и общее состояние стало довольно быстро улучшаться. В последующем у боль-

ной развилась непереносимость и другого препарата — инсулина, лекарства малоантигенного и обычно хорошо переносимого. Сообщения о больных с аллергическими реакциями на инсулин немногочисленны (Allan и Sherer, 1932; Cohen и Simon, 1938; Durlach, 1956).

Такая высокая чувствительность больной к лекарствам, как нам представляется, вполне объяснима свойственной болезни Боткина значительной аллергической настроенностью организма, следствием которой являются часто наблюдаемые реакции непереносимости, возникающие не только при приеме лекарств, но и обычных пищевых продуктов. Так, у другой нашей больной 42 лет с острой затяжной формой болезни Боткина применение глюкозы внутривенно, а также употребление избыточного количества меда и сахара осложнилось аллергической реакцией в виде крапивницы с головной болью, тахикардией и субфебрилитетом. Несмотря на десенсибилизирующую терапию, крапивница приобрела характер хронической и потребовала длительного последующего лечения. Это связано, по-видимому, с тем, что полностью исключить из диеты сахар практически невозможно, а также с нарушением барьерной функции и значительными белковыми сдвигами, которыми сопровождается болезнь Боткина.

У данной больной, как и у большинства других больных, отмены плохо переносимого лекарства оказалось достаточно для существенного улучшения состояния и течения процесса в печени. У 1 больного и после прекращения введения лекарства-антигена состояние не улучшилось, аллергический процесс и вирусное поражение печени продолжали прогрессировать, послужив причиной летального исхода. Возможность прогрессирования процесса после устранения антигена при аллергических состояниях известна (Croizat, 1937).

Морфологическую основу поражений печени, как показывают литературные данные и наши наблюдения, составляют расширение сосудов печени, типичные васкулиты с участками фибриноидных некрозов стенок сосудов, мелкие кровоизлияния вследствие разрыва или изменения проницаемости стенок сосудов, очаги дезорганизации клеток паренхимы вплоть до развития очаговых некрозов в ткани печени и изменения, свойственные холангиолитическим гепатитам.

Как показывают наши наблюдения, поражения печени при лекарственной болезни не всегда очевидны при жизни,

выявление их требует тщательного обследования больного с применением современных методов диагностики (определение активности ряда ферментов, холангиография и пункция печени), особенно в случаях затяжного течения болезни. В отдельных случаях изменения в печени выявляются только на аутопсии.

Помимо таких, типичных для медикаментозной аллергии острых неспецифических поражений печени, у ряда больных мы констатировали изменения, характерные для более поздних проявлений лекарственной болезни, связанных обычно с прогрессированием местной дезорганизации ретикуло-эндотелиальной ткани. Так, у одной больной с лекарственным ретикулозом в печени было выявлено разрастание ретикулярной ткани с чертами, характерными для лимфогранулематоза.

Таким образом, изменения в печени при лекарственной непереносимости встречаются у 20% больных и возникают, как правило, в остром периоде развернутой лекарственной болезни. У значительного большинства больных эти изменения проявлялись лишь гепатомегалией и гепатальгией различной степени без сколько-нибудь выраженных признаков диффузного поражения печени. В отдельных случаях мы, как и другие авторы, наблюдали изменения, характерные для неспецифического аллергического гепатита. Как правило, эти изменения были легко обратимы, но при повторном возникновении лекарственной аллергии они рецидивировали. Тяжелое течение лекарственные поражения печени принимали при сочетании их с другими диффузными ее заболеваниями; в этих случаях они провоцировали развитие подострой атрофии печени со смертью от печеночной комы.

Поражение желудочно-кишечного тракта

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта при лекарственной болезни относятся к числу редких и занимают при этом особое место. Именно пищеварительный тракт, как и кожа, в силу своих функций в организме является местом первого, а нередко и основного контакта с лекарствами и поэтому особенно подвергается опасности аллергических поражений. В более редких случаях и выделение медикаментов происходит через стенку различных отделов кишечника, в связи с чем создаются условия более продолжительного контакта с препаратом-антигеном.

В литературе накоплен большой материал, касающийся разнообразных по клиническому выражению и патогенезу поражений желудочно-кишечного тракта при медикаментозной аллергии. Так, Е. А. Аркин (1901) сообщал об отвращении к пище без местных изменений слизистой оболочки ротовой полости и кишечника у больного при непереносимости серой ртутной мази.

Н. Г. Осипяц (1928) сообщил о рецидивирующей вследствие повторных приемов стоварсолана непереносимости, когда 7 раз после употребления внутрь таблеток препарата наступали выраженные аллергические явления с рвотой, тошнотой, поносом. Один раз у больного была геморрагическая сыпь.

Б. П. Угрюмов (1925) наблюдал при лечении сальварсаном упорное слюнотечение.

Н. С. Смелов в 1935 г. среди проявлений непереносимости осарсола при лечении сифилиса наблюдал рвоту у 8, тошноту у 11, понос у 6 больных из 645 леченых.

Sexton с сотрудниками (1941) наблюдали полное слущивание эпителия пищевода у больного с непереносимостью люминала, Wile и Benson (1940) — острый дифтеритический эзофагит и ларингит у больного, также не переносившего люминала.

О поражении желудочно-кишечного тракта типа узелкового периартериита у больной с буллезной вегетирующей bromoderмой сообщили в 1938 г. Л. Н. Машкиллейсон и Е. Я. Герценберг.

А. Соломин в 1925 г. описал у женщины 30 лет при лечении малярии хинином непереносимость с сильнейшими болями внизу живота, от которых больная буквально каталась. Одновременно у нее была крапивница.

Л. А. Штейнлухт у 8 больных из 80, леченных хлортетрациклином, отмечала боли в подложечной области, понос и тошноту, необъяснимые течением основного заболевания.

С. Е. Шапиро описывает упорную рвоту при симптоматической терапии брюшного тифа у 41 из 110 больных, имевших диспепсические расстройства (всего под наблюдением было 340 больных). Рвота была настолько упорной, что сделала невозможным прием лекарств внутрь. Только при введении медикаментов в свечах рвота прекратилась. Подобные наблюдения лишней раз подчеркивают значение местной аллергии в возникновении клинических признаков лекарственной болезни.

Rabinovich и Snitkoff (1948) сообщили о множественных изъязвлениях и значительном отеке стенки желудочно-кишечного тракта у 72-летней женщины, погибшей на 13-й день пенициллинового эксфолиативного дерматита. У больной отмечались резкие боли в животе и упорная рвота. Berne (1950) приводит описание геморрагических некрозов по ходу пищеварительного тракта у 53-летнего больного, погибшего от эксфолиативного дерматита после третьей инъекции пенициллина в масляно-восковой смеси. Одновременно с дерматитом у больного отмечалась кровавая рвота.

Bralow и Girsh (1959) наблюдали ограниченный отек слизистой оболочки желудка после приема таблетки пенициллина у 18-летнего мужчины, в прошлом перенесшего анафилактический шок после инъекции того же антибиотика. Гастроскопически и рентгенологически ангионевротический отек Квинке симулировал карциному желудка, клинически этот отек проявил себя обильным желудочным кровотечением.

Поражение слизистой оболочки ротовой полости типа различных форм стоматита, помимо грибковых, по наблюдению многих исследователей, может приобретать характер более или менее самостоятельного процесса, особенно при местном применении лекарств (смазывания, полоскания, ингаляции и т. д.). Описанию их посвящена довольно обширная литература (Goldberg, 1949; Л. В. Прорвич, 1952; С. Е. Ткачев, 1956; Ström, 1957; Sher, 1958; Vucha, 1958, и др.).

Изменения желудочно-кишечного тракта, связанные исключительно с лекарственной болезнью, наблюдались нами у 97 из 300 больных. Кроме того, у 12 больных имелись поражения, обусловленные как лекарственной непереносимостью, так и основным заболеванием (язвенная болезнь, колит и т. д.). Таким образом, у 109 (36,34%) из 300 больных лекарственной болезнью имелись разнообразные поражения желудочно-кишечного тракта.

По клиническим проявлениям мы выделили стоматит у 26 (23,8%), анорексию у 24 (22%), диспепсические расстройства (тошнота, рвота, отрыжка, икота) у 21 (19,25%), боли в животе у 13 (11,9%), нарушение деятельности кишечника у 8 (7,34%) из 109 больных; 12 больных имели различные более редко встречаемые поражения желудочно-кишечного тракта.

Стоматит у наших больных выражался в появлении энантем, афт и изъязвлений различной степени интенсив-

ности и глубины при непереносимости самых различных лекарств. Обычно он возникал одновременно с другими проявлениями лекарственной аллергии. У 3 больных отмечен хейлит как признак непереносимости различных (не только пенициллина!) лекарств.

Поражения, особенно язвенные, слизистой оболочки ротовой полости причиняют больным много неприятных ощущений, особенно во время еды, из-за которых больные ограничивают себя в еде, а иногда и питье, что может приводить к понижению веса тела чисто алиментарным путем.

У всех больных этой группы процесс на слизистых оболочках был обратимым и исчезал без следа при проведении правильных мероприятий. По-видимому, более серьезное значение для прогноза имеют аналогичные изменения слизистых оболочек более глубоких отделов желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок и др.), которые редко клинически учитываются, но, вероятно, нередко существуют.

Расстройство аппетита обычно возникало вместе с другими признаками непереносимости и у большинства больных было кратковременным; эти нарушения колебались от умеренного и преходящего понижения аппетита, что наблюдалось у большинства больных, до полного отвращения к пище, приводящего к потере веса, в отдельных случаях. Потеря аппетита или была изолированным проявлением лекарственной болезни, или возникала одновременно с другими диспепсическими расстройствами той же природы.

Диспепсические расстройства при лекарственной болезни наблюдаются довольно часто. В одних случаях диспепсические нарушения встречаются изолированно, правильная оценка их обычно облегчается непосредственной связью с приемом того или иного препарата. В других случаях диспепсические расстройства, особенно рвота и икота, сочетаются с мозговыми нарушениями или высокой лихорадкой, что позволяет связывать их происхождение с нарушением регулирующих функций центральной нервной системы. Последнее особенно импонирует в случаях неукротимой рвоты и икоты, как это наблюдали и мы. У третьей группы больных диспепсический синдром несомненно был связан с местными нарушениями в желудке и кишечнике, что подтверждалось и морфологическими находками в случаях смерти больных. У 6 погибших такими морфологическими находками были явления язвенно-некротического гастрита и колита.

Поражение кишечника у наших больных проявлялось болями в животе, чаще типа абдоминальных кризов, и различными вариантами геморрагического колита.

Боли в животе, нарушавшие общее состояние, отмечались у 13 (21,1%) больных. Характер и интенсивность болей не у всех больных были одинаковы: у одних боли были очень интенсивные и локализовались в эпигастральной, правой подвздошной областях или внизу живота, у других боли были тупыми, ноющими и иногда не имели определенной локализации. Боли обычно усиливались при пальпации. Как правило, они сопровождались другими проявлениями лекарственной аллергии, что облегчало установление их причин. У некоторых больных боли служили поводом для исключения хирургических заболеваний брюшной полости. Так, у одного из наших больных абдоминальный криз с лихорадкой и лейкоцитозом вследствие лекарственной аллергии послужил поводом для госпитализации в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит. Правильно оценить эту псевдоаппендикулярную колику позволил тщательный анализ анамнестических данных с указанием на непереносимость лекарств в прошлом и клинического статуса с зудящими высыпаниями на ягодицах, артралгиями и незначительной эозинофилией (5%) при поступлении. Десенсибилизирующая терапия привела к выздоровлению больного.

Однако у некоторых больных лекарственные поражения могут осложниться истинными тяжелыми хирургическими состояниями (гангрена кишечника, перфорация язвы).

Неспецифические лекарственные поражения кишечника в отдельных случаях могут достигать значительной интенсивности и служить непосредственной причиной смерти, как это наблюдалось нами.

Больная М., 70 лет, медицинская сестра-пенсиперка, поступила в клинику 16/II 1959 г.

Всегда считала себя здоровой. В 1946 г. перенесла перелом шейки бедра; с 1953 г. периодически возникает повышение артериального давления; в том же 1953 г. перенесла нарушение мозгового кровообращения с явлениями нестойкого гемипареза. Лечилась амбулаторно.

15/I 1959 г. заболела гриппом с лихорадкой (37,8—38,3°) в течение 2 дней и болями в горле. Участковым врачом назначен пенициллин по 300 000 ЕД 2 раза в день. В первый же день применения пенициллина температура повысилась до 39,8—39,6° и появились боли в полости рта, постепенно усиливавшиеся при дальнейшем применении этого антибиотика. В связи с подозрением на непереносимость пенициллин был отменен. Больная продолжала лечение

аспирином. Температура снизилась до 37,5°, но общее состояние оставалось плохим. В связи с этим вновь начато лечение пенициллином и стрептомицином, при этом температура снова поднялась до 39,6° и держалась до тех пор, пока больная получала антибиотики. 26/1 антибиотики отменены окончательно, температура постепенно снизилась до нормальной, но продолжали нарастать изменения в полости рта, из-за которых больная не могла есть, с трудом глотала жидкость: последние 3—4 дня пила не более 10 чайных ложек в сутки. Резко возросла слабость, больная с трудом говорила, хотя температура последние дни была нормальной. В клинику направлена с диагнозом стоматита.

При поступлении общее состояние тяжелое, больная безучастна к окружающему. Кожные покровы землистого оттенка. Отеков нет. Больная истощена. Число дыханий 22 в минуту. В нижне-боковых отделах легких перкуторный звук коробочный, дыхание ослабленное. Тоны сердца приглушены. Пульс 120 в минуту, слабого наполнения. Артериальное давление 120/90 мм. Живот втянут, печень и селезенка не пальпировались. Околоушечная область, где прощупывалось неясное резистентное образование, болезненна. Стула не было 7 дней. Мочится последнее время 1 раз в сутки. Признаков очаговых поражений нервной системы нет.

Состояние ротовой полости: губы сухие, покрыты корками, движения языка и глотание затруднены, болезненны. Язык, слизистая оболочка щек и зева сухие; на языке много трудно отделяемых корок. На мягком небе, в зеве и на межчелюстных складках также имеются сухие налеты. Слизистая оболочка бледной окраски, язвенных поверхностей нет. При массаже околоушных желез слюна не выделяется.

Картина крови: Нб 17,5 г% (105 ед.), эр. 5 700 000, л. 16 950, э. 1%, п. 3,5%, лимф. 6%, мон. 7,5%; цветной показатель 0,92; РОЭ 3 мм в час. Тромбоцитов 158 400 в 1 мм³.

В сыворотке: холестерин 312 мг%, общий белок 8,39 г%, формо-ловная реакция отрицательная; сулемовая проба 1,71; остаточный азот 60 мг% ; сахар 143 мг%.

В соскобах из полости рта грибка молочницы нет.

Рентгенологически легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений; тени корней несколько расширены, диафрагма малоподвижна; сердце типа капельного; аорта расширена, развернута.

Электрокардиограмма: ось сердца не отклонена, ритм синусовый, систола желудочков замедлена, признаки значительного изменения миокарда с явлениями выраженной коронарной недостаточности.

Все имеющиеся данные позволяли предполагать у больной лекарственную непереносимость, по поводу которой систематически вводился физиологический раствор по 1—1,5 л подкожно и 40% раствор глюкозы по 40 мл в сутки внутривенно. Состояние несколько улучшилось, но оставалась тахикардия, сухость полости рта, адинамия. Вскоре появились обширные некрозы кожи в области крестца, позвоночника и правой лопатки. Пальпация живота на протяжении всего пребывания больной в клинике была болезненна, хотя жалоб на боли в животе она не предъявляла. Стул был ежедневно обильный. Из-за тяжести состояния обследование желудочно-кишечного тракта откладывалось, тем более что, по мнению хирургов, тяжесть состояния больной не объяснялась изменениями

хирургического порядка. В дальнейшем у больной неоднократно возникали коллаптоидные состояния, причина которых была неясна.

25/II больная скончалась.

Клинический диагноз: лекарственная болезнь (непереносимость пенициллина и стрептомицина); некротический язвенный стоматит; тяжелые повторные коллапсы, вероятно, на почве злокачественного новообразования органов брюшной полости; эмфизема легких; атеросклероз; атеросклеротический церебросклероз; гипертоническая болезнь; пролежни в области крестца, позвоночника, левой лопатки.

На секции, помимо признаков гипертонической болезни и атеросклероза, выявлены небольшое количество мутной жидкости в брюшной полости, очаговое полнокровие, сухость и тусклость брюшины, темный цвет петель тонкого кишечника, а также тяжелое поражение толстого кишечника: нисходящая петля была почти черного цвета, резко вздута, особенно в селезеночном углу, стенка ее резко истончена, брыжейка набухшая и отекая, вены спавшиеся, стенки артерий утолщены и белесоваты, просветы их сужены.

Гистологически в стенке толстой кишки выявлены очаги обширных некрозов с лейкоцитарной инфильтрацией, полнокровием, напяртериями и деструктивным эндартериитом.

Патологоанатомический диагноз: гипертоническая болезнь, общий атеросклероз с преимущественным поражением сосудов сердца и мозга: тяжелый кардиосклероз, гипертрофия мышцы сердца, старая киста в левом полушарии головного мозга; лекарственная болезнь: гангрена нисходящей петли толстого кишечника с начальными явлениями перитонита, язвенный стоматит; обширные пролежни в области крестца; жировая дистрофия печени; тусклое набухание почек, миокарда; отек легких; истощение.

Заключение. У больной 70 лет имело место тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта с гангреной нисходящей петли толстого кишечника, не распознанной при жизни, и язвенно-некротическим стоматитом, развившимися в результате непереносимости пенициллина, а возможно, и стрептомицина, примененных в связи с ангиной. Быстро возникшие обширные очаги некрозов кожи также, по-видимому, вполне объяснимы нарушением трофики, возможно, вследствие сосудистых поражений. Диагноз подтвержден гистологически: обнаружено поражение сосудов типа гиперергического васкулита.

Гангрену двенадцатиперстной кишки при непереносимости пенициллина наблюдал Верне (1948).

Как очевидно из приведенных данных, боли в животе у больных с лекарственной непереносимостью должны служить поводом для особенно тщательного клинического наблюдения, в том числе хирургического.

Нередко одновременно с болями или без них у больных появлялся понос, в ряде случаев кровавый, что давало по-

вод ошибочно рассматривать заболевание как острую бактериальную дизентерию, особенно если подобное состояние было в летне-осенние месяцы. Диарею мы наблюдали у 8 больных, причем у некоторых из них в тяжелой форме с кровавистым стулом до 8—10 раз в сутки. Так, у 1 больного инфильтративным туберкулезом легких, не переносившего стрептомицин и ПАСК, в период развернутой лекарственной болезни с типичными высыпаниями на коже, лихорадкой, артралгиями развился геморрагический колит с болями в животе и частым (до 10 раз в сутки) жидким с примесью крови стулом. Явления колита прошли одновременно с другими признаками лекарственной аллергии после отмены плохо переносимых лекарств.

В более редких случаях у больных отмечался метеоризм и запор. Как правило, все изменения со стороны желудочно-кишечного тракта были непродолжительными и без следа быстро исчезали при правильном лечении. Лишь в редких случаях развиваются тяжелые желудочно-кишечные синдромы, требующие специального вмешательства, иногда приводящие к смерти больных.

Таким образом, признаки поражения желудочно-кишечного тракта вследствие лекарственной непереносимости отмечены у 36,3% больных. У значительного большинства из них эти изменения были функциональными (расстройства аппетита, диспепсические нарушения, метеоризм) и быстро проходили после отмены плохо переносимых лекарств. У некоторых больных изменения в желудочно-кишечном тракте были обусловлены тяжелыми морфологическими нарушениями (аллергические инфильтраты, язвенно-некротические процессы вплоть до гангрены кишечной петли, васкулиты), которые могут быть непосредственной причиной смерти.

Поражение периферической и центральной нервной системы

Большая роль нервных механизмов в осуществлении аллергических реакций в настоящее время бесспорно доказана (А. М. Безредка, А. Д. Сперанский, П. Ф. Здродовский, А. Д. Адо, А. Н. Гордиенко и др.). Это делает понятным то, что изменения деятельности нервной системы при непереносимости лекарств издавна обращали на себя внимание клиницистов (А. Филомафитский, В. А. Манассеин, Ф. К. Гейслер и др.).

Систематическое исследование значения нервной системы при лекарственной аллергии проводилось в двух основных направлениях: 1) уточнение конкретных нервных механизмов в осуществлении аллергических, в том числе медикаментозных, процессов (значительный фактический, в основном экспериментальный, материал по этому вопросу содержится в работах главным образом отечественных исследователей, упомянутых выше); 2) накопление клинических данных о поражениях различных отделов нервной системы при лекарственной болезни.

О том, что головная боль, иногда очень упорная, тошнота, неукротимая рвота, резчайшая мышечная слабость, адинамия, лихорадка типа гипертермии, возникающие при лекарственной непереносимости одновременно с другими ее проявлениями, есть следствие нарушения функций центральной нервной системы, предполагалось уже давно. Гипотеза о связи этих нарушений с особым нейротоксическим действием определенных лекарств оказалась малообоснованной: возникновение подобных реакций лишь у небольшого числа больных, которым применялись различные (как большие, так и малые) дозы того или иного препарата в продолжение разных сроков, позволяет рассматривать их в числе неспецифических реакций организма — реакций непереносимости.

Помимо таких, по существу функциональных, легко обратимых расстройств, известны и более тяжелые, необратимые поражения различных отделов нервной системы, иногда приводящие больных к смерти. Клиницистами опубликовано большое число описаний больных, у которых поражения нервной системы были следствием непереносимости разнообразных, особенно систематически применяемых, лекарств. Подробные данные по этому вопросу содержатся в монографии В. Г. Столярова (1964). Представление о разнообразии медикаментозно-аллергических поражений различных отделов нервной системы легче составить на примере клиники неврологических расстройств при аллергии к препаратам мышьяка, применявшимся для лечения сифилиса (В. И. Фельдман, 1921; С. Казанская, 1927; И. П. Брацлавский, 1928; П. М. Залкан, 1929; Г. Г. Айрапетянц и И. И. Мундер, 1930; С. Л. Сыркин, 1932; Н. С. Четвериков и В. А. Семенов, 1936, и др.). По сводным данным И. И. Потоцкого (1943), только в первые 3 года применения препаратов мышьяка для лечения сифилиса было зарегистрировано 111 смертельных исходов, вызванных лекар-

ственным геморрагическим энцефалитом. Другие авторы (Е. Н. Маркова, 1946; Н. А. Говсеева и А. Я. Миц, 1948; Л. Н. Сахаров, 1950; Г. Н. Аствацатуров, 1954) сообщали о больных с различными неврологическими нарушениями при применении сульфаниламидных препаратов, третьи (Я. Е. Хесин, 1947; С. А. Русанов, 1953; А. О. Эдельштейн, 1955; В. Я. Михайкин, 1956; Л. И. Роман и А. Д. Юхимец, 1958; Л. Я. Лозинский и Н. Т. Богданова, 1958) — о нервных расстройствах при лечении разными антибиотиками. Единичные сообщения о поражениях нервной системы описаны и при применении других лекарств, а именно новокаина (эфоканина) (Angerer с сотр., 1953), изониазида (Gampson с сотр., 1953), тронацина (А. Д. Дробинский и Г. В. Горелик, 1956) и др.

Авторы этих сообщений подчеркивали большое разнообразие клинических поражений, возникающих при применении одной и той же группы препаратов. В. И. Фельдман (1926) описал симптомокомплекс цереброспинального менингита как побочное явление при внутривенном вливания новарсенола у женщины 23 лет. Н. С. Четвериков и А. Я. Кавыркин (1934) наблюдали больного с поражением преимущественно спинного мозга вследствие применения препаратов той же группы. И. С. Вайнберг (1940) сообщил о вегетативных нарушениях после применения осарсола. Г. В. Робустов (1950) описал сазьварсаные полиневриты.

Как более редкие известны случаи расстройства психики вследствие повышенной чувствительности к препаратам мышьяка. Изучение литературы о неспецифических осложнениях мышьяковой терапии показало, что едва ли имеются клинические синдромы поражения нервной системы, которые не были бы известны и как следствие лекарственной аллергии.

В то же время однотипные клинические формы неврологических нарушений наблюдаются при непереносимости различных по химической структуре и фармакологическому действию лекарств, что и позволяет расценивать их как результат неспецифического побочного действия медикаментов. Так, полиневриты как проявление лекарственной аллергии известны при применении, помимо препаратов мышьяка, сульфаниламидов, пенициллина, изониазида и др., геморрагический энцефалит — при лечении пенициллином, пирамидоном и др. Преходящие расстройства психики наблюдали при применении сульфаниламидов Parekh и

Adiga (1958), прокаин-пенициллина Björnberg и Selstam (1957), АКТГ Adams с сотрудниками (1956).

Подобное же разнообразие неврологической симптоматики описано и при лекарственных поражениях как следствии терапии сульфаниламидами, антибиотиками, пиразолоновыми препаратами, АКТГ и др. По степени тяжести эти поражения также были разнообразны: от легких, быстро проходящих и полностью обратимых, до тяжелых, необратимых или смертельных.

Анатомический субстрат этих изменений еще недостаточно выявлен. У больных, погибших при явлениях лекарственного энцефалита, обычно находили признаки геморрагической пурпуры мозга или геморрагического асептического энцефалита. У больных, погибших от лекарственных поражений иной локализации, обычно, кроме гиперемии и отека вещества мозга, других изменений не выявлялось.

Различные неврологические симптомы, вызванные лекарственной болезнью, отмечены нами у 45 (15%) из 300 наших больных. Неврологические расстройства, связанные с основным заболеванием, у 14 больных учитывались отдельно. Приступы сильной головной боли, иногда с головокружением и рвотой, наблюдались у 26 (8,67%) больных; реже отмечались эпилептоидные припадки, галлюцинации, бред, поражение мозговых оболочек и периферических нервов. Эти поражения обычно развивались в сочетании с другими клиническими признаками лекарственной непереносимости (кожные экзантемы, артралгии и пр.). Лихорадочная реакция у больных с поражением центральной нервной системы обычно была очень высокой (гиперпиретической): температура нередко достигала 40° и выше. В более редких случаях неврологические расстройства возникали как единственное проявление лекарственной непереносимости.

В отдельных случаях у одного и того же больного наблюдалось сочетание признаков поражения центральной и периферической нервной системы.

По клиническим вариантам мы выделили энцефалит у 8, невриты у 6, расстройства психики у 3 больных. Примером тяжелого поражения мозга вследствие лекарственной непереносимости может служить следующее наблюдение.

Больная П., 20 лет, библиотекарь, находилась в клинике с 12 часов 10 минут до 22 часов 15 минут 2/X 1959 г.

Больная из здоровой семьи. В 13 лет (в 1952 г.) перенесла острый нефрит смешанного типа (альбуминурия до 16%, гиперто-

ния — артериальное давление 160/90 мм). С этого времени постоянно определялись белок в моче (3—6‰) и умеренная гипертония (артериальное давление 150/90 мм). Удельный вес мочи и содержание остаточного азота в крови всегда были нормальными.

В 1956 г. в связи с обострением нефрита больная в течение 3 месяцев лечилась в терапевтическом отделении, руководимом М. С. Вовси. Применение пенициллина в то время осложнилось тяжелой аллергической реакцией с распространенной эритродермией, вследствие которой в дальнейшем этот антибиотик не применяли. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии, нарушений концентрационной функции почек не отмечено.

В последующие годы чувствовала себя удовлетворительно, хотя, помимо изменений в моче, иногда бывали отеки на ногах, понижилось до субнормального содержание гемоглобина в крови, дважды на короткий период несколько повышалось содержание остаточного азота в крови (46—50 мг%). Общее состояние больной не страдало, работоспособность сохранялась полностью, физически больная хорошо развивалась, занималась рекомендованными ей видами гимнастики.

28/IX 1959 г., возвращаясь с молодежного вечера, попала под дождь, сильно промокла. На следующий день повысилась температура до 39°, появились боли в правом боку при дыхании. 30/IX осмотревший больную врач констатировал правостороннюю бронхопневмонию и назначил пенициллин внутримышечно по 300 000 ЕД 2 раза в день. После первой же инъекции у больной появилась упорная рвота, резко ухудшилось состояние, температура повысилась до 40°. Тем не менее на следующий день (1/X) была сделана вторая инъекция пенициллина, после которой больная впала в бессознательное состояние. Дальнейшее применение пенициллина было прекращено; больной вводили сердечные, тонизирующие и десенсибилизирующие средства, однако состояние ее не улучшалось. В 23 часа начался отек легких. Вдыхание кислорода, наркотические препараты, наложение жгутов на конечности не принесли ожидаемого результата. Больная доставлена в клинику машиной скорой помощи.

При поступлении больная в бессознательном состоянии, на окружающее не реагирует. Температура 40°. Лицо бледное, осунувшееся (facies hipocratica). Кожа чистая, влажная, эластичная. Отеков нет. Число дыханий 38 в минуту, дыхание kloкочущее. Пульс 104 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 150/115 мм. При выслушивании в легких определяется большое количество разнокалиберных влажных хрипов, из-за которых тоны сердца почти не слышны. Верхушечный толчок слева от соска приподнимающий. Живот не вздут, печень увеличена, чувствительна. Шейные вены несколько набухшие. Симптом рефлекса положительный.

В крови: л. 7700; РОЭ 25 мм в час; остаточный азот 142 мг%.

Моча: удельный вес 1010, белок 6,6‰; в осадке эпителиальные плоские клетки 5—3, лейкоциты 15—20, эритроциты свежие 20—25 и цилиндры гиалиновые единичные в поле зрения.

В приемном покое больной сделаны кровопускание (400 мл) и инъекции пантопона с камфарой, стрихнина, кофеина, меркузала; внутривенно введен строфантин с глюкозой. Состояние ее на короткий период стало несколько лучше (лицо порозовело, дыхание стало реже — 24 в минуту), однако сознание оставалось спутанным.

В дальнейшем каждые 2 часа больной накладывали жгуты на конечности, каждые 3 часа вводили строфантин с глюкозой, камфару и стрептомицин. Однако состояние ее оставалось тяжелым, явления отека легких и одышка (34 дыхания в минуту) не исчезали; печень, сократившаяся после кровопускания, снова увеличилась, хотя больная выделяла мочу (под себя). Не приходя в сознание, она скончалась.

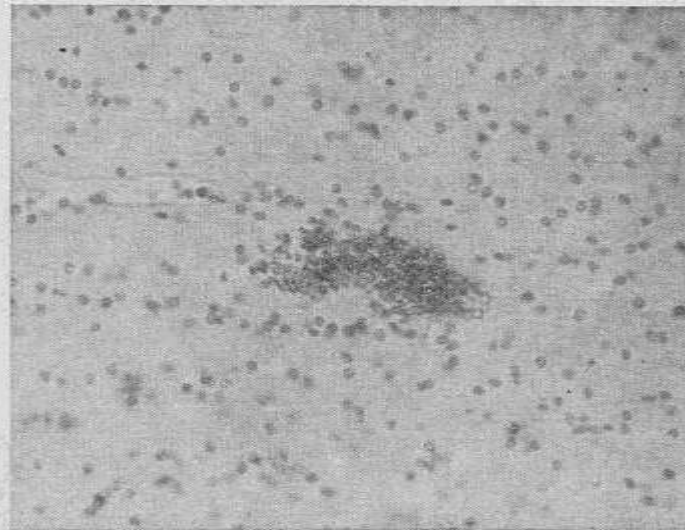


Рис. 25. Мозг. Периваскулярное кровоизлияние.

Клинический диагноз: бронхопневмония; хронический нефрит (смешанного типа) в стадии недостаточности функции почек; уремия (?); острая сердечная недостаточность; отек легких.

На аутопсии обнаружены множественные, очень обильные точечные и мелкопятнистые кровоизлияния в белом веществе и отек ткани головного мозга, пестрая сердечная мышца с выраженной гипертрофией стенки левого желудочка, ограниченный очаг бронхопневмонии, значительный отек легких, умеренно выраженные явления сморщивания почек без признаков хронической уремии, мелкие кровоизлияния в слизистую оболочку долек, гиперплазия селезенки. Запаха мочи от внутренних органов не было.

При гистологическом исследовании, помимо признаков хронического нефрита в виде гиалиноза части клубочков, пролиферации нефротелия, некоторого склероза стромы, расширения просвета канальцев, а также склероза отдельных сосудов и очаговой пневмонии в виде незначительных ограниченных участков воспаления, обнаружены множественные периваскулярные кровоизлияния (рис. 25, 26), участки полнокровия и отека в ткани мозга, значительное количество мелкоочаговых некрозов в паренхиме печени

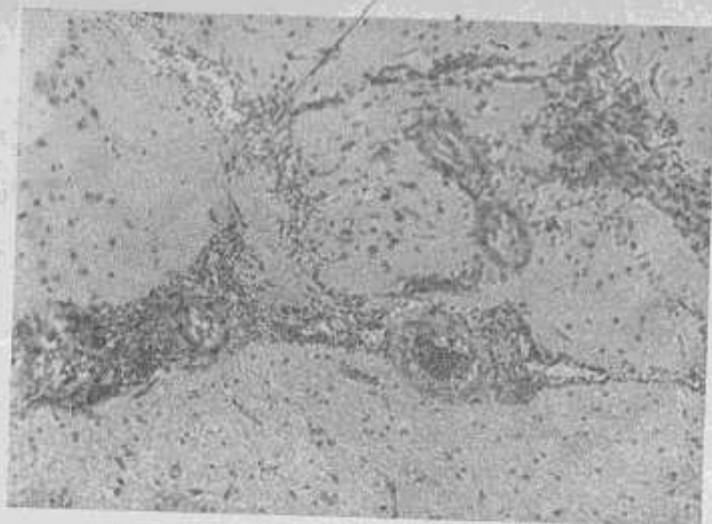


Рис. 26. Геморрагический энцефалит.

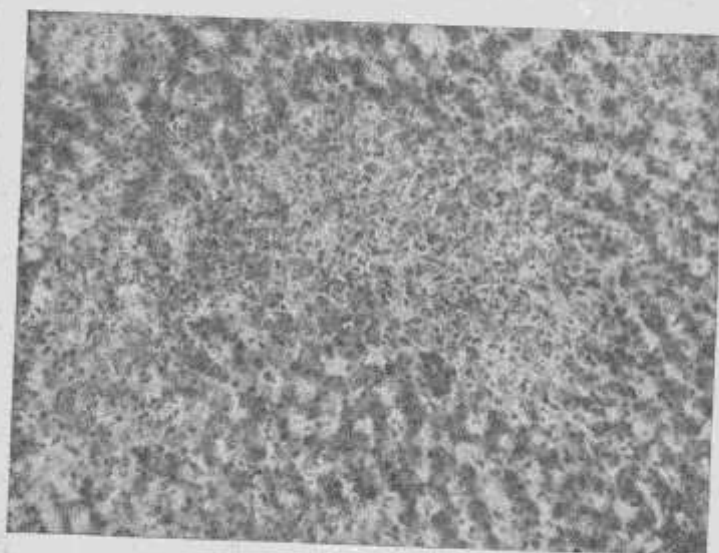


Рис. 27. Печень. Очаг некроза.

(рис. 27), множественные мелкие кровоизлияния с отложением гемосидерина в ткани щитовидной железы, полнокровие и резкий отек легких, гипертрофия мышечных волокон, элементы склероза и участки отека мышцы левого желудочка, полнокровие селезенки.

Таким образом, несмотря на бесспорные клинические и анатомические признаки хронического нефрита, вся клиническая картина заболевания с сохранившейся до самых последних дней концентрационной функцией почек, хорошим общим состоянием и острейшим развитием тяжелого патологического процесса с внезапным повышением содержания остаточного азота в крови не укладывалась в рамки хронической уремии.

В то же время азотемия на почве циркуляторных нарушений хорошо известна. У больных с пораженным почках циркуляторные азотемии возникают, как это понятно, особенно легко. По мнению патологоанатомов, имевшаяся у больной бронхопневмония не может быть признана непосредственной причиной смерти, так как общее физическое состояние организма было вполне хорошим, что подтверждали и данные вскрытия, а воспалительный очаг в легких — очень ограниченным.

При обсуждении окончательного диагноза были учтены признаки поражения мозга в виде геморрагической пурпуры, мелкоочаговые некрозы паренхимы печени, острый (возможно, ангионевротический) отек мозга и легких, известные как проявления аллергических состояний, в том числе лекарственной непереносимости (Rotter и Wagner, 1952; Liebegott, 1954; Farmer с сотр., 1960; Murphy и Mireles, 1962, и др.). Признаки непереносимости пенициллина, отмечавшиеся у больной в прошлом, возникновение тяжелого состояния вслед за повторным парентеральным введением этого антибиотика по поводу по существу нетяжелого заболевания и типичные для аллергических состояний морфологические изменения в мозгу и печени позволили связать тяжелое состояние и смерть больной с повышенной чувствительностью к пенициллину. При этом высокая азотемия, неожиданно выявленная в последний день жизни больной, была вызвана, по-видимому, в основном циркуляторными нарушениями, а не прогрессированием почечного процесса. К тому же и у больных с непораженными почками транзиторные азотемии как результат аллергии описывались с первых лет применения пенициллина во врачебной практике (Lyons, 1943). Можно полагать, что развитие аллергического поражения сосудов у больной хроническим нефритом является своего рода функциональной пробой на компенсацию процесса, так как известно, что хроническая недостаточность почек уменьшает способность организма к лихорадочным, кожным, суставным и другим, в том числе сосудистым, реактивным проявлениям.

Заключение. У больной 20 лет с хроническим компенсированным нефритом, в прошлом плохо переносившей пенициллин, повторное применение этого антибиотика в связи с очаговой пневмонией сопровождалось рецидивом лекарственной непереносимости, клинически выразившимся геморрагическим энцефалитом, отеком мозга и легких. Больная скончалась. Диагноз аллергической реакции подтвержден гистологически: обнаружены периваскулярные

кровоизлияния вследствие поражения сосудов мозга и щитовидной железы, отек тканей мозга и легких, мелкоочаговые некрозы паренхимы печени.

В основе поражений центральной нервной системы при лекарственной непереносимости лежит поражение мелких сосудов, вплоть до развития аллергического васкулита, распространенного или более локализованного. В тяжелых случаях эти изменения сопровождаются явлениями геморрагического пропитывания и серозного отека окружающей сосуды мозговой ткани, как это отчетливо было видно на аутопсии в нашем наблюдении. Отсюда широкое распространение такого наименования мозговых расстройств при лекарственной болезни, как серозная аноплексия. Неврологическая симптоматика у подобных больных может быть обусловлена также рассеянным васкулитом мозга, не сопровождающимся существенным отеком.

С другой стороны, несомненно, что при лекарственной болезни в мозгу могут возникать изменения за счет отека, близкого к ангионевротическому. Р. М. Рякина (1949) наблюдала больную с обратимым отеком стволовой части мозга тяжелого течения, развившимся вслед за внутримышечной инъекцией пенициллина одновременно с распространенной уртикарной сыпью и высокой лихорадкой. Клинически подобный отек мозга может проявляться только сильнейшей головной болью, при которой иногда быстро дает благоприятный эффект антигистаминная и десенсибилизирующая терапия. Так, у одной из наших больных симптом головной боли был ведущим и, как это было подтверждено на секции, имел в основе значительный отек мозгового вещества. Следует иметь в виду, что в сенсibilизированном организме, как это в настоящее время доказано (А. Д. Адо), аллергены могут быть прямыми раздражителями различных отделов нервной системы, вследствие чего антигистаминная терапия не всегда эффективна.

У 3 больных нами наблюдались нарушения психической деятельности. Так, у одной из них в период клинически развернутой непереносимости биомицина и некоторых других антибиотиков имели место бред с потерей ориентировки в окружающей среде, галлюцинации, двигательное возбуждение, исчезающие после отмены плохо переносимых препаратов одновременно с другими проявлениями лекарственной болезни.

Большого внимания заслуживает оценка менингеальных симптомов при проведении противоспецифического лече-

ния у больных различными формами туберкулеза. Суждение о прямой специфической (туберкулезной) природе неврологических признаков, особенно сочетающихся с другими, бесспорно аллергическими симптомами, требует достаточной осторожности, тем более что и сам по себе этот специфический процесс известен своей способностью вызывать иммунологическую перестройку организма и воспроизводить ряд синдромов (ревматизм Понсе) более сложным, чем непосредственно бактериальным путем.

Таким образом, изменения со стороны центральной нервной системы при лекарственной непереносимости встречаются относительно редко по сравнению с другими ее проявлениями. Эти изменения, как показывают литературные данные и наши наблюдения, могут быть обусловлены как васкулитом сосудов головного мозга, так и ангионевротическим отеком оболочек и вещества мозга.

Как правило, эти симптомы изменяются параллельно всем остальным признакам лекарственной болезни. У некоторых больных они бывают самыми ранними, что позволяет считать их наиболее ценными. В тяжелых случаях поражение центральной нервной системы может служить непосредственной причиной смерти больных.

Поражение других органов и систем

Неспецифический перво-сосудистый характер поражений при лекарственной аллергии позволяет полагать, что при непереносимости медикаментов могут поражаться и различные прочие по существу любые органы и системы. Однако в противоположность коже, слизистым оболочкам, суставам, сердцу, легким, почкам и другим, перечисленным раньше, эти прочие органы (глаза, уши и др.) и системы (половая, эндокринная и др.) поражаются при лекарственной болезни с меньшим постоянством (исключая избирательное токсическое поражение, например, VIII пары нервов стрептомицином и др.) или, возможно, медикаментозно-аллергические поражения их менее известны и поэтому реже правильно распознаются.

Поражения некоторых из этих органов, например глаз, более известны и обычно дополняют клиническую картину лекарственной непереносимости. Так, Д. С. Волович (1948) сообщил об отеке хрусталика и гиперемии сосков зрительных нервов, А. А. Кливанская (1951) — о кровоизлиянии и отеке сетчатки глаза при непереносимости сульф-

аниламидов, Вису (1937) — об аллергическом воспалении зрительного нерва.

Поражение других, не упомянутых ранее органов встречается еще более редко, а некоторые из таких поражений можно относить к числу казуистических (по-видимому, эндокринные, половые и некоторые другие нарушения). Описаний больных с подобными нарушениями вследствие непереносимости медикаментов нам не встретилось. Не исключено, например, что часть внеочередных меноррагий при лекарственной болезни, сообщения о которых опубликованы или которые наблюдались нами, обусловлены не поражением слизистой оболочки матки, как это предполагается, а расстройством функций яичника или других эндокринных органов. Однако доказательство этого положения требует специальных исследований с применением соответствующих методик.

Возможно, именно сложность диагностики нарушений функций некоторых, например эндокринных, органов, требующая применения специальных, нередко громоздких методов, объясняет редкость указаний на их поражение при лекарственной болезни. К тому же клинические признаки заболевания этих органов обычно возникают лишь при более глубоких поражениях их, что, как件 понятно, встречается лишь в более редких тяжелых случаях лекарственной болезни. Так, у одной из погибших больных мы обнаружили изменение сосудов и отек ткани щитовидной железы.

Таким образом, поражения органов зрения, эндокринной, половой и некоторых других систем при лекарственной болезни относятся к числу редких. Окончательное суждение по этому вопросу требует дальнейших исследований с применением специальных методов диагностики этих поражений.

Глава IV

ТЕЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Течение лекарственной болезни отличается большим разнообразием по остроте развития, продолжительности и тяжести клинических признаков.

По остроте возникновения довольно четко можно выделить два основных крайних варианта лекарственной непереносимости — острый и затяжной, включающий и хронические ее формы.

К острым формам лекарственной болезни можно отнести: 1) анафилактический шок; 2) бронхиальную астму; 3) острую гемолитическую анемию; 4) ангионевротические отеки.

Эти синдромы могут быть как единственным проявлением лекарственной непереносимости, так и одним из компонентов проявления более сложных ее форм.

К затяжному варианту принадлежат все многочисленные клинические формы затяжной лекарственной аллергии, протекающей по типу сывороточной болезни с моно- или поливисцеральной локализацией, в том числе те, которые по развернутости приближаются к системным сосудистым страданиям или переходят в одну из этих тяжелых патологических форм.

По тяжести течения можно выделить легкие, средней тяжести и тяжелые формы лекарственной непереносимости. В случаях легкого течения больные, как правило, выздоравливают в ближайшие 2—5 дней после отмены плохо переносимых лекарственных препаратов без применения дополнительных средств или при назначении лишь небольших доз антигистаминных и десенсибилизирующих медикаментов. В эту группу обычно включают и случаи стертых, малосимптомных форм лекарственной аллергии. Подобные случаи обычно редко учитываются при изучении терапевтического действия препаратов и, как правило, не подвергаются специальному описанию, хотя значение их как показателя изменившейся реактивности организма не

меньше (а, может быть, с точки зрения профилактики последующих тяжелых состояний и больше), чем развернутых форм лекарственной аллергии. Hasking и Lawrence (1951) обнаружили среди больных лекарственной аллергией подобные формы в 5% случаев.

При лекарственной непереносимости средней тяжести в процесс вовлекаются многие системы и органы, обратное развитие симптомов затягивается на более длительный срок. Однако все явления проходят бесследно при применении соответствующего лечения.

Эти формы, как и более тяжелые, развиваются главным образом при несвоевременной отмене лекарства-антигена или при рецидиве клинических признаков лекарственной болезни вследствие повторного применения плохо переносимого лекарства.

В случаях тяжелого течения лекарственной непереносимости симптоматика нарастает бурно, наблюдаются тяжелые поражения внутренних органов, лечение нередко оказывается неэффективным, и значительное число больных погибает. В эту группу по существу входит и анафилактический шок.

Анафилактический шок

Лекарственный анафилактический (или анафилактоидный) шок является одной из самых острых грозных аллергических реакций, так как в тяжелых случаях он развивается настолько быстро, что принять какие-либо эффективные меры для его устранения не удастся. В некоторых случаях он служит причиной внезапной (рефлекторной) смерти. Знакомство врачей с клинической симптоматикой лекарственного анафилактического шока в последние годы значительно возросло. Тем не менее сообщения о нем до последнего времени представлены в основном описаниями отдельных случаев.

Мы наблюдали анафилактический шок у 15 (5%) из 300 больных, причем 3 из них умерли. Анафилактический шок у наших больных развился при введении различных лекарств: у 5 — пенициллина, у 2 — витамина В₁, по 1 — мужского папоротника, аминазина, папаверина, меркузала, камфары, сергозина, акрихина и дикаина. Лекарство вводилось различными путями: у 2 больных внутривенно, у 3 подкожно, у 6 внутримышечно, у 2 внутрь, у 1 в мочевыводящие пути (при катетеризации мочеточников); у 1

больной препарат наносился на слизистую оболочку верхних дыхательных путей.

Таким образом, анафилактический шок может развиваться при употреблении различных, в том числе менее растворимых, лекарств и введении их не только парентерально, но разнообразными другими способами. В литературе имеются указания на развитие шока при нанесении лекарства на язвенную поверхность, инстилляцией в придаточные пазухи, закапывании в нос, введении в спинномозговой канал (исключая токсическое действие антибиотиков при этом способе введения) и т. д.

Сроки возникновения клинических проявлений шока были различными — от нескольких секунд до нескольких минут, десятков минут и даже нескольких часов (при введении внутрь). У 12 больных признаки шока развились в течение ближайших 3—15 минут, у 3 больных при введении препаратов внутрь и в мочевые пути клиника шока развилась в течение 2—6 часов, потребовавшихся, очевидно, на всасывание лекарства. Возможность развития позднего шока следует иметь в виду при анализе смерти лиц, внезапно погибших при не совсем ясных обстоятельствах, как это подчеркивал Д. В. Хованский (1957).

Клинически лекарственный шок проявляется различно — от быстрой, минутной смерти до симптомов даже легко пропускаемой малой анафилаксии (гиперемия лица, зуд ладоней, кратковременная общая слабость и пр.).

Из клинических признаков для анафилактического шока характерны покраснение лица, чувство особого ненормального состояния, головокружение, тошнота, чувство давления, стеснения, стягивания грудной клетки или глотки, «закладывание» дыхания, удушье (одышка) со свистящими хрипами, слышимыми иногда даже на расстоянии, цианоз, нарушение кровообращения крайней степени с частым, слабым, нитевидным пульсом и неопределимым артериальным давлением, обильный пот, коллапс, головная боль; онемение, «затяжеление» конечностей, бессознательное состояние, недержание мочи, фекалий, судороги. Исходом такого состояния может быть смерть или довольно быстрое исчезновение патологических признаков. В последующем могут развиваться крапивница, отек типа Квинке различных частей тела, в том числе легких, повышение температуры тела, кишечные расстройства.

Обычно анафилактический шок легко распознается, если он развивается непосредственно вслед за парентераль-

ным введением лекарства. В случаях позднего анафилактического шока требуется дифференциальная диагностика с другими острыми тяжелыми коллаптоидными состояниями, в том числе обусловленными лекарственной непереносимостью. Так, у одной нашей больной тяжелые коллапсы в период применения пенициллина были обусловлены гангреной кишечника, развившейся на почве аллергического васкулита вследствие непереносимости пенициллина. У другого больного с атеросклеротическим кардиосклерозом анафилактический шок послужил поводом для ошибочного предположения об инфаркте миокарда. В этом случае неправильная трактовка анафилактического шока повела к повторному применению пенициллина и рецидиву шока, к счастью, закончившемуся для больного благополучно. Для одной нашей больной, о которой более подробно говорится ниже, рецидив шока вследствие случайного введения в организм ничтожного количества пенициллина, который она плохо переносила, оказался роковым.

Дозы препаратов, вызывающие развернутую и даже смертельную картину шока, обычно не превышают лечебных, а нередко бывают значительно меньше их.

Так, одна наша больная 47 лет с субкомпенсированным ревматическим митрально-аортальным пороком сердца и тиреотоксикозом средней тяжести оказалась необычайно чувствительна к пенициллину. Первое однократное наружное (закапывание в нос) применение этого антибиотика сопровождалось немедленным развитием тяжелого, но не смертельного анафилактического шока, от которого больная оправилась в течение часа. Через 2 недели случайное попадание под кожу ничтожного количества препарата, сохранившегося в шприце от предшествующей инъекции, вызвало рецидив шока, через 20 минут от начала которого больная скончалась.

Клиническая картина шока оба раза была однотипной и характеризовалась появлением удушья с цианозом и массой сухих хрипов в легких, пароксизмальной тахикардией, резкими болями в животе, коллапсом. Диагноз анафилактического шока подтвержден морфологически: на аутопсии, помимо типичных признаков основных заболеваний, обнаружены распространенная гиперемия внутренних органов, острая эмфизема легких (рис. 28) и бронхоспазм, характерные для острых анафилактических состояний. Такая необычайно высокая чувствительность больных к лекар-

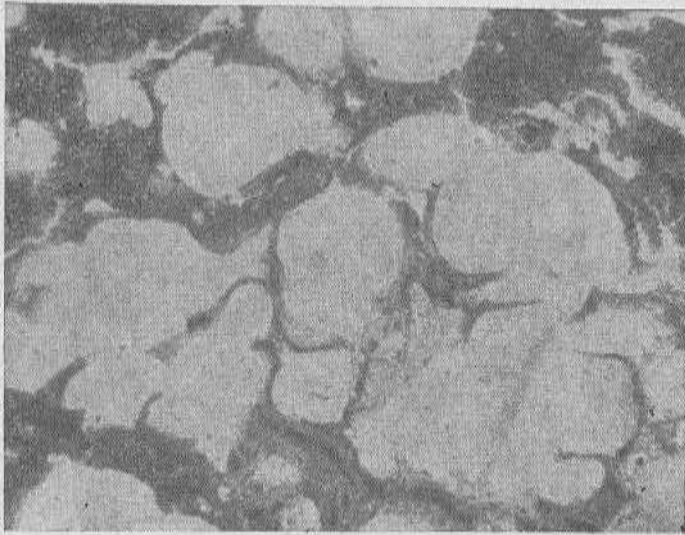
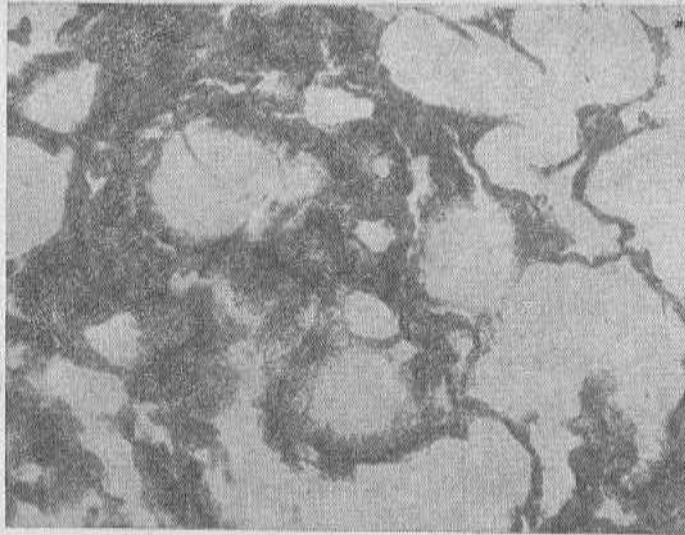


Рис. 28. Легкое. Участок эмфиземы.

ствам не является редкостью. Так, Путилов (1856) сообщил о больном, внезапно погибшем после смазывания миндалин раствором азотнокислого серебра. Мургое (1958) описал необычайную чувствительность больного к пенициллину, примененному в виде мази. Возникновение анафилактического шока после небольших повторно примененных доз пенициллина наблюдали Pryor и Burrell (1953), в том числе со смертью больного — Pick и Patterson, (1953), Thomson (1959), Pitr (1961), Frýdl (1963), Lisa (1965), Andersen (1965), Тодоров (1965) или гибелью плода у беременной женщины — Т. А. Авксентьева (1966).

Анафилактический шок может быть первым и единственным проявлением непереносимости лекарства; коллапс может сочетаться с крапивницей, ангионевротическим отеком, лихорадкой и другими сосудистыми реакциями; шоковая реакция может возникать также у больных, которые перенесли лекарственные аллергические реакции замедленного типа в недалеком или отдаленном прошлом.

Характерно, что во всех случаях анафилактический шок развивается, как правило, внезапно, без клинически уловимых предвестников. Средств успешной профилактики его до настоящего времени нет. Отчасти это связано с отсутствием надежных методов распознавания состояния сенсибилизации организма к лекарственным, как, впрочем, и ко всем другим антигенам. Предложенные для этой цели провокационные тесты (кожные, ингаляционные и др.), помимо своей ненадежности, громоздки и небезопасны для больных. Так, известны случаи анафилактического шока, возникшего при постановке подобных кожных проб (Mauger с сотр., 1953; Faszkas и Veress, 1964).

Анафилактический шок требует срочных терапевтических мер, может быть, даже более срочных, чем любое отравление. Для обеспечения возможности их осуществления в отделениях и поликлиниках рекомендуется всегда иметь готовый к применению набор лекарств и инструментов, включающий обычные растворы адреналина, кофеина, кордиамина и аминофиллина для подкожных инъекций, димедрола и глюконата кальция для внутривенного введения, стерильные шприцы и иглы, а также кислородные приборы.

Инъекция лекарств, особенно пенициллина, необходимо делать в конечность, чтобы иметь возможность в случае необходимости немедленно наложить жгут для прекраще-

ния оттока венозной крови и тем самым поступления лекарства-антигена в общий кровоток. В связи с этим под рукой всегда следует иметь годный к употреблению жгут. Эта предосторожность особенно скрупулезно должна выполняться при проведении инъекций у медицинского персонала и лиц, по роду своей профессии соприкасающихся с медикаментами. В случае невозможности наложения жгута у больных с угрожаемыми жизни анафилактическими состояниями необходимо удалить из организма депо лекарства-антигена любым, вплоть до хирургического, путем. Это особенно необходимо иметь в виду при проведении современных реанимационных мероприятий, успех которых при этом может быть достигнут только тогда, когда дальнейшее поступление антигена в кровоток будет полностью устранено и будут приняты эффективные меры для освобождения организма от уже поступившего антигена.

При первых проявлениях немедленной реакции следует ввести 0,3—0,5 мл адреналина подкожно или внутримышечно, при отсутствии улучшения нужно повторить инъекцию через 3 минуты (по Файнбергу и первый и второй раз внутривенно по 0,5—1 мл). При пенициллиновом шоке одновременно с адреналином вводится пенициллиназа. Вслед за этим внутривенно вводят аминофиллин в дозе 0,25 г в 10 мл физиологического раствора и обеспечивают дыхание кислородом, особенно больным, у которых выражен бронхоспазм; при упадке дыхания применяют искусственное дыхание; при продолжающемся шоке вводят парентерально плазму или физиологический раствор глюкозы, а также норадреналин внутривенно. Помимо того, применяют кофеин, камфару, антиспастические, антигистаминные (димедрол внутривенно) препараты, АКГГ и обычные аналептические средства. Приносят пользу также хлористый кальций и новокаин, применяемые французскими авторами внутривенно (медленно, редкими каплями) в колоссальных дозах. Рекомендуется горизонтальное положение тела (за исключением случаев состояния отека легких) и согревание тела. Из-за невозможности принять меры по оказанию срочной помощи лицам медицинских профессий надлежит запретить в отсутствие посторонних лиц делать самим себе инъекции лекарств, особенно антибиотиков.

Перенесенный анафилактический шок не гарантирует от возможности его рецидивов, в том числе смертельных.

Ангионевротический отек

В настоящее время накоплен большой фактический материал о выделении биологически активных веществ (гистамин, гепарин, серотонин и др.) в результате реакции антиген — антитело. Под влиянием этих веществ значительно увеличивается проницаемость стенок капилляров и появляется ограниченный отек тканей, известный в клинике под названием ангионевротического отека Квинке. По происхождению близка отеку Квинке уртикария. Крапивница служит одним из наиболее частых проявлений лекарственной аллергии и, по-видимому, относится к числу наиболее общих реакций организма. Оба этих проявления лекарственной болезни в настоящее время объединяются в одну группу.

Ангионевротические нарушения наблюдались нами у 67 (21,13%) из 300 больных, из них у 43 имел место отек Квинке и у 24 — уртикария. У 61 из 67 больных ангионевротические нарушения были связаны только с применением лекарств, а у 6 больных патогенез их был сложен и объясняется не только лекарственной аллергией, но и имеющимся основным заболеванием.

Развитие отека Квинке происходило, как правило, в результате резорбтивного действия лекарства; в отдельных случаях отек возникал в месте применения препарата, например в месте смазывания кожи, на слизистых оболочках после закапывания капель и т. д. В литературе описаны случаи ангионевротического отека и слизистой оболочки желудка после приема ПАСК (Reiter, 1953) или таблеток пенициллина (Bralow и Girsh, 1959). Диагноз был подтвержден гистоскопически.

Клинически отек Квинке характеризуется довольно внезапным развитием значительной отечности, появляющейся по существу в любом участке тела. Мы наблюдали такой отек на лице, пальцах рук, предплечье, голени, в области ягодич, верхних дыхательных путей, у отдельных больных в легких и мозгу. По-видимому, ангионевротическую природу может иметь и отек мышцы сердца, выявляемый у некоторых погибших от острых форм лекарственной болезни.

Как ангионевротический квалифицирован нами также отек слизистой оболочки мочеочника, выявленный на аутопсии у погибшего от позднего анафилактического шока вследствие непереносимости сергозина, примененного

для восходящей пиелографии. Погрешности техники и токсическое действие сергозина исключены.

Допустимо предполагать ангионевротический отек печени в случаях ее быстрого увеличения без других признаков недостаточности кровообращения и быстрого уменьшения до нормальных размеров, как это наблюдалось нами у одной больной одновременно с другими, бесспорными проявлениями лекарственной аллергии.

Все же ангионевротические процессы имеют свою излюбленную локализацию: наиболее частым местом расположения отека было лицо, особенно веки; несколько реже отек Квинке локализовался на половых органах.

Ангионевротический отек, как правило, сопровождается зудом различной интенсивности, изредка болями в области его локализации. Уртикария обычно не имеет излюбленных мест локализации и отличается в каждом отдельном случае только степенью распространенности — от единичных эффоресценций до массивной тотальной крапивницы.

Самочувствие больных в случаях локализации ангионевротических поражений на лице, конечностях и туловище обычно расстраивается из-за зуда или косметических нарушений. Цвет кожи в области отека, как правило, был неизменным или бледным, реже появлялась гиперемия. В случаях особенно массивной отечности видимые ткани имели особый студенистый вид. Температура остается нормальной, тахикардии не бывает.

В случаях иной локализации отека состояние больных может достигать крайних степеней тяжести из-за расстройства функций внутренних органов. Sutcliffe (1955) отметил это при отеке легких вследствие непереносимости салицилатов.

Время существования отека было довольно различным — от нескольких часов до нескольких дней. Отек исчезал иногда так же быстро, как появлялся, не оставляя следа.

Как правило, ангионевротические поражения обладают склонностью к рецидивам, отражая аллергическую настроенность организма. Чаще всего рецидивы наступают после контакта с тем же самым антигеном, реже на почве лекарственной непереносимости развиваются парааллергические состояния, вследствие которых ангионевротические отеки появляются в ответ на воздействие и неадекватных аллергенов. При этом рецидивы отека могут возникать на

различных других местах или подобно фиксированным экзантемам локализоваться всегда на одном излюбленном месте.

Ангионевротические отек и крапивница могут быть изолированными проявлениями лекарственной аллергии или они возникают одновременно с различными другими ее проявлениями: чаще всего с поражением кожи и слизистых оболочек, суставным синдромом, бронхвальной астмой и т. д. Не исключено, что у некоторых больных лекарственной астмой приступ удушья бывает связан именно с отеком слизистой оболочки бронхов, а не со спазмом их. В пользу такого предположения свидетельствуют морфологические данные: у ряда больных лекарственной болезнью, погибших при явлениях удушья, отмечены значительное набухание и отечность слизистой оболочки бронхов.

Отек Квинке может возникнуть и у больных с уже имеющимися отеками сердечного или почечного генеза. В подобных случаях трактовка его бывает особенно сложна, так как всегда приходится иметь в виду возможность обострения основного процесса. Только тщательный индивидуальный учет всех особенностей течения болезни позволяет правильно сориентироваться у постели больного и провести необходимые мероприятия.

Большую опасность представляют ангионевротические отеки в случаях локализации их в области жизненно важных органов: на слизистой оболочке гортани, в области продолговатого мозга, в легких; при этом требуются срочные активные вмешательства, например трахеотомия при отеке гортани, кровопускание при отеке легких и т. д. В более тяжелых случаях ангионевротические нарушения были непосредственной причиной смерти больных (асфиксия, отек легких или мозга).

Ангионевротический отек или крапивница может исчезнуть и без каких-либо специальных мер после прекращения лечения плохо переносимым препаратом. В более тяжелых случаях необходимо применение десенсибилизирующих и антигистаминных средств, которые обычно дают хороший эффект. В редких случаях, как уже было сказано, возникает необходимость принятия экстренных мер хирургического или дегидратационного порядка.

Таким образом, подобно кожным высыпаниям или бронхвальной астме, ангионевротический отек является одним из патогномоничных признаков лекарственной болезни, облегчающим ее раннюю диагностику. Этот признак встре-

чается у $\frac{1}{5}$ больных лекарственной аллергией. В случаях локализации в области жизненно важных органов ангионевротический отек может быть непосредственной причиной смерти больных.

Острая гемолитическая анемия

Гемолиз как проявление побочного действия лекарств уже давно обращал на себя внимание. Так, при систематическом применении хинина для лечения малярии Стольников (1871), Триантафилидес (1896) и некоторые другие, помимо истинно малярийной гемоглобинурийной лихорадки, правильно выделяли случаи, где гемолиз был связан не с малярией, а с примененным лекарством. Последующие исследования подтвердили правильность такого выделения (Terplan и Javert, 1936; Vartan и Discombe, 1940; Brost, 1956, и др.). В дальнейшем появились сообщения о гемолитических реакциях после применения разнообразных других лекарств, например сульфаниламидов и антибиотиков для лечения различных инфекционных заболеваний (Harvey и Janeway, 1937; Donald и Wunsh, 1944; Harris, 1956), ПАСК (Lust, 1953), хлоропромазина (Lindberg и Norden, 1961) и др. При этом, как очевидно, решающее значение имели не гемолизирующие свойства препаратов, а их способность в данном случае вступать в связь с эритроцитом или его составными частями с образованием комплексного антигена, к которому в организме образуются или уже существуют антитела. У некоторых больных подобное действие может комбинироваться с любым другим, уже существующим поражением кроветворного аппарата, как это наблюдалось нами у больной с хронической бензолной интоксикацией. Гемолитический криз у нее возник как результат аллергии к пенициллину.

Из 300 больных мы наблюдали гемолитическую реакцию у 4, в том числе в ответ на прием стрептоцида у 2, пирамидона у 1 и пенициллина у 1.

У 2 больных детей гемолиз развился через 24—72 часа после начала приема стрептоцида по поводу ангины у одного и пневмонии у другого. У одного взрослого больного с фиброноочаговым туберкулезом легких гемолиз появился после многолетнего привычного приема пирамидона, у другой больной с хронической бензолной интоксикацией — через 10—12 дней после применения пенициллина, которой она плохо переносила.

По наблюдениям большинства исследователей, гемолиз обычно наступает после введения небольших или средних разовых и общих доз препаратов; в отдельных случаях гемолитическая анемия может развиваться даже после введения минимальных количеств плохо переносимого лекарства. Причем в тех случаях, когда, как у одного из наших больных, общая доза препарата была очень большой, суточная доза была минимальной (как известно, пирамидон не обладает кумулятивными свойствами, что позволило отвергнуть токсическую природу гемолиза).

По клиническим проявлениям лекарственная гемолитическая анемия не отличается от острой гемолитической болезни любой другой этиологии, за исключением того, что обычно она возникает у лиц, уже страдающих каким-либо заболеванием, и первые ее проявления могут быть приняты за особенности течения этой основной болезни.

Основные проявления лекарственной гемолитической анемии сводятся к гемоглобинемии, гемоглобинурии и почечным осложнениям.

Гемоглобинемия связана с распадом эритроцитов. Для лекарственной гемолитической болезни характерно особенно бурное наступление гемолиза, когда за короткий период содержание гемоглобина может понизиться до очень низких, субвитаальных количеств. Так, И. А. Кассирский (1954) наблюдал больного 7 лет, у которого после приема 2 г стрептоцида по поводу ангины в результате массивного гемолиза содержание гемоглобина снизилось до 16 ед. и количество эритроцитов — до 1 160 000 в мм^3 . Тем не менее через 5 дней наступило выздоровление. У нашего больного того же возраста после приема небольшой общей дозы стрептоцида содержание гемоглобина снизилось до 16% (по Сали), число эритроцитов — до 1 600 000 в 1 мм^3 . После отмены препарата и принятия соответствующих мер ребенок выздоровел. Однако процесс гемолиза может развиваться и более медленно. Так, у одного из наших больных гемолитическая анемия, вследствие повышенной чувствительности к пирамидону, развилась через 15—20 лет систематического применения препарата по 0,25—0,5 г в день.

При лекарственной гемолитической анемии эритроциты внешне бывают нормальными, резистентность их к гипотоническим растворам поваренной соли может не нарушаться, но, как обычно, показателем гемолиза в периферической крови является содержание ретикулоцитов, полихро-

матофилов и нормобластов. Ретикулоцитоз при этом может достигать значительных цифр.

Гемоглинурия появляется вслед за гемоглинемией, когда концентрация гемоглобина в сыворотке превысит порну выделения его почками — 100 мг%; это обычно бывает в тех случаях, когда наступает внезапный распад не менее 2% ($\frac{1}{50}$) общего количества эритроцитов. (По Е. М. Тарееву, гемоглинурия отмечается при повышении концентрации гемоглобина в крови до 135 мг% при норме 30 мг%. Прекращение гемоглинурии наступает при снижении содержания гемоглобина до 50—30 мг%.)

Поражение почек при лекарственной гемолитической анемии повторяет особенности гемолитической почки вообще. Выраженность поражения почек при этом может колебаться от незначительной, легко обратимой протеинурии до тяжелых, необратимых изменений с последующей смертельной азотемической уремией. Гемоглинурия при этом не обязательна. Как полагают, гемоглинурия в этих случаях имеет лишь второстепенное значение в механизме поражения почек, которые тяжело страдают в основном вследствие нарушения кровоснабжения и рефлекторных расстройств. Протеинурия возникает, как обычно, при поражении клубочкового фильтра. Как известно, поражение почек при лекарственном гемолизе носит доброкачественный характер и быстро исчезает с прекращением гемолиза. Однако известны случаи и тяжелого поражения почек со смертельным исходом вследствие прогрессирующей азотемической уремии при применении даже ничтожных доз лекарств.

Клинические проявления лекарственной гемолитической анемии сводятся к более или менее острому ухудшению состояния больных, нередко уже вскоре после приема плохо переносимого лекарства, болям в пояснице, в области печени, коликообразным болям в животе, головной боли со рвотой или икотой. Нередко гемолиз начинается с потрясающего более или менее продолжительного озноба с последующей высокой лихорадкой и развитием коллапса со всеми типичными признаками. Уже в первых порциях мочи при этом может быть гемоглобин, изменяющий окраску мочи и тем привлекающий внимание врача. Однако иногда моча может содержать только белок. Суточное количество мочи обычно уменьшается, хотя мочеиспускания учащаются вследствие раздражения гемоглобинсодержащей мочой слизистых оболочек мочевыводящих путей. В течение

ближайших часов развивается выраженная в большей или меньшей степени желтуха с типичными признаками гемолитической. Иногда гемолиз определяется только повышенным содержанием непрямого билирубина в сыворотке крови. При обследовании больного, как правило, отмечаются увеличение селезенки и нередко печени, болезненность их.

В крови в первые фазы гемолиза выявляется лейкоцитоз, подчас значительный с анэозинофилией и нейтрофилией; в дальнейшем может появиться лейкопения с последующей нормализацией количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Очень характерны появляющиеся в крови признаки активности костного мозга в виде ретикулоцитоза, достигающего иногда значительных степеней, и нормобластоза.

В случаях правильной оценки всей клинической картины, прекращения применения непереносимого лекарства и проведения противогемолитических мероприятий распад эритроцитов прекращается и в ближайшее время наступает выздоровление. Обычно лекарственная гемолитическая анемия ограничивается одним приступом, так как в последующем больной избегает контакта с плохо переносимым лекарством.

В случаях продолжающегося приема лекарства или в случаях очень тяжелого гемолитического криза может наступить смерть. Острый гемолиз является одним из наиболее грозных осложнений лекарственной болезни. Смерть чаще всего наступает на 3—5-й день от нарушений, связанных непосредственно с распадом эритроцитов, или в дальнейшем от острой почечной недостаточности, которая может развиваться даже у больных с нетяжелым гемолитическим кризом, но выраженными при этом признаками поражения почек с болями в пояснице, анурией, коллапсом.

Гемолитический криз может быть единственным проявлением лекарственной аллергии или встречается одновременно с другими ее признаками в виде крапивницы, отека Квинке и пр. Терапия лекарственной гемолитической анемии имеет целью: 1) прекращение гемолиза; 2) борьбу с коллапсом и его осложнениями, особенно почечными; 3) последующее лечение иногда тяжелой анемии; 4) десенсибилизацию и предупреждение рецидивов повышенной чувствительности к лекарствам у данного больного.

Для этого необходимо прекратить дальнейший прием плохо переносимого медикамента, обеспечить повторные переливания совместимой крови, проводить мероприятия

по улучшению почечного кровотока и увеличению диуреза, осуществлять десенсибилизирующее лечение с учетом индивидуальной реактивности организма. В этом плане могут осторожно применяться и глюкокортикоиды при учете их антидиуретического действия.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма, вызываемая лекарствами, издавна хорошо известна врачам. В прошлом столетии особенно подчеркивали астмогенные свойства ипекакуаны (Patterson, 1954). В настоящее время, помимо ипекакуаны, насчитывается большое и все увеличивающееся число медикаментов, известных своей способностью вызывать приступы удушья.

Бронхиальную астму мы наблюдали у 40 (13,3%) из 300 больных. У 22 из них удушье возникло при применении лекарств для лечения разнообразных заболеваний (пневмония, абсцесс легких, ревматоидный артрит, цистит, множественная миелома и др.). У 18 до того здоровых лиц бронхиальная астма развилась как профессиональное заболевание в результате контакта с медикаментами на производстве.

У 25 больных из 40 бронхиальная астма явилась следствием сенсibilизации к различным антибиотикам, в том числе у 14 из них к пенициллину. У остальных отмечалась непереносимость сульфаниламидов, бутадiona, эуфиллина, дехолина, этазола, аминазина, сульцимида, препаратов йода, витаминов группы В и некоторых других медикаментов. У некоторых больных имелась повышенная чувствительность к комплексу нескольких лекарств.

Клиническая картина лекарственной астмы полностью повторяет клинику бронхиальной астмы любой другой этиологии, которая хорошо известна. Появление своего рода стандартного синдрома при применении разнообразных лекарств особенно наглядно подчеркивает неспецифическую природу лекарственной астмы, а вместе с этим любого другого медикаментозно-аллергического синдрома.

Дозы лекарств, провоцировавшие у наших больных астматические приступы, соответствовали однократным терапевтическим. При постановке провокационных ингаляционных проб приступы астмы возникали при введении значительно меньших количеств препарата. По данным литературы, приступы удушья могут вызываться и минимальными дозами лекарства. Так, известны даже случаи

смерти больных астмой при попадании в организм ничтожных количеств аллергенов, содержащихся во вдыхаемом воздухе или введенных парентерально (Custle и Taylor, 1931; Waldbott с сотр., 1953).

В патогенезе лекарственной бронхиальной астмы, по-видимому, особое значение имеют пути введения препарата. Чаще всего, как это подчеркивается многими авторами, приступы удушья развиваются при попадании препаратов-аллергенов на слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Так, известно, что сульфаниламидная астма возникает именно при местном применении этих препаратов, например орошении носа раствором сульфатиазола (Randolph и Rawling, 1944) или вдыхании порошка сульфатиазола (Rosberg, 1946); приступы астмы возникали при вдыхании порошка дигиталиса (Urbach, 1934), новарсенола (Thomson, 1943) и т. д. Этим подтверждается большое значение состояния тканей верхних дыхательных путей, известное для бронхиальной астмы вообще, и в возникновении лекарственной астмы. Значение сенсibilизации верхних дыхательных путей при лекарственной астме подчеркивается также нередким сочетанием ее приступов с другими аллергическими поражениями этой области, например насморком, чиханьем, отеком слизистой оболочки и др. (Peshkin, 1920; Swineford, 1937; Figley, 1940). Важной роли именно местной аллергии слизистых оболочек при лекарственной астме соответствуют также закономерно отрицательные результаты кожных аппликационных и иных тестов, как это подчеркнуто Stier (1962), при значительной частоте положительных провокационных ингаляционных тестов с теми же аллергенами (А. Е. Вермель, 1966).

Однако возникновение астмы возможно и резорбтивным путем, как это наблюдалось и нами у больных, получавших лекарства внутрь или парентерально. В частности, у одного из наших больных с повышенной чувствительностью к нореульфазолу приступ бронхиальной астмы возник при применении препарата внутрь.

Бронхиальная астма, как правило, развивается после того или иного периода успешного применения препарата, необходимого, как можно полагать, для сенсibilизации больного. У наших больных приступы возникали не ранее чем через 10 дней от начала применения препарата. При профессиональной астме первые приступы наступали обычно через несколько месяцев и даже лет от начала контакта

с препаратом. Возникновение астмы после первого приема препарата мы наблюдали лишь у тех больных, у которых сенсibilизация к лекарствам была известна и раньше.

Бронхиальная астма у части наших больных возникала одновременно с другими проявлениями лекарственной непереносимости. Так, наиболее часто приступы удушья сочетались с различными высыпаниями, агранулоцитозом, болями в животе и гепатолиенальным синдромом. У одного больного приступы астмы сочетались с крапивницей, ангионевротическим отеком и болями в животе и т. п. Berne (1950) сообщил о больном, у которого после применения пенициллина развивались одновременно признаки сывороточной болезни, эксфолиативного дерматита и тяжелое астматическое состояние. Crier (1962) описал больного, у которого бронхиальная лекарственная астма сочеталась с леффлеровским синдромом, что наблюдалось и нами.

При сочетании приступов бронхиальной астмы с другими висцеральными лекарственными поражениями состояние больных бывает особенно тяжелым. У некоторых больных лекарственной болезнью приступы астмы могут быть проявлением тяжелого системного страдания, развившегося на почве лекарственной непереносимости.

У другой части больных бронхиальная астма развивалась как изолированный синдром. Чаще это отмечалось у больных, у которых в прошлом были какие-либо проявления непереносимости лекарств или другие аллергические заболевания. Впрочем, иногда бывает трудно решить, появилась ли астма впервые или лекарство лишь спровоцировало более тяжелый приступ заболевания, которое до этого протекало легко, атипично.

Шесть больных страдали в прошлом бронхиальной астмой и лекарства лишь провоцировали ее приступы. В подобных случаях приступы астмы были особенно тяжелыми и их с трудом удавалось облегчить. Поэтому у больных с бронхиальной астмой всегда требуется большая осторожность в выборе лекарственных средств для лечения любого заболевания, в том числе самой астмы.

Приступы астмы возникают после приема лекарства обычно через короткое время, не более 2 часов, по мнению Crier.

Как правило, астма исчезала после устранения контакта с плохо переносимым препаратом. В тех случаях, когда контакт с препаратом-аллергеном был кратковременным,

приступы ее больше не возобновлялись, иногда даже при повторном контакте. Если же этот контакт не прекращался, наступало, по-видимому, закрепление приступов условно-рефлекторным или иным путем. Поэтому заболевание продолжалось и после устранения контакта, особенно у больных профессиональной астмой, или для ликвидации его требовалось длительное время и специальное лечение. В подобных случаях, начавшись как лекарственная, астма в дальнейшем поддерживается воздействием других аллергенов и прогрессирует как самостоятельное заболевание.

В случаях наступления смерти основными морфологическими находками у больных были закупорка бронхов слизью и эмфизема легких разной степени выраженности.

Лекарственная непереносимость типа сывороточной болезни

К лекарственной непереносимости замедленного типа относится банальный синдром, который по времени возникновения и клиническим проявлениям повторяет сывороточную болезнь.

Обычно через 2—14 дней, реже в более короткие или поздние сроки, от начала применения лекарства у больного ухудшается самочувствие. В тех случаях, когда основное заболевание было нетяжелым, а лечение его кратковременным, признаки лекарственной непереносимости могут возникать спустя то или иное время после прекращения лечения. Так, в наблюдении Sullens (1945) у больного сифилисом через 6 дней после прекращения повторного курса лечения пенициллином развились распространенная крапивница, артралгии, отеки рук и ног, генерализованная лимфаденопатия и лихорадка. Известны случаи развития подобных реакций и в более поздние — от 1 до 5 недель — после отмены лекарства-антигена сроки (Gordon, 1946; Mandel с сотр., 1948; Wells, 1948; Voss с сотр., 1956, и др.).

Ухудшение самочувствия выражается в появлении слабости, апатии, вялости, ухудшении аппетита, расстройстве сна. В отдельных случаях, главным образом у больных тяжелыми хроническими основными заболеваниями, появлялись признаки обострения основного заболевания. Этот период как бы беспричинного ухудшения состояния может быть очень коротким и остаться незамеченным или более или менее продолжительным, что побуждает искать объяснение наступившим изменениям. Трудности решения воп-

роса о причинах таких состояний заключаются обычно в том, что у больного уже имеется заболевание, нередко инфекционное, с которым и связывают чаще всего возникающие изменения. При этом врач считает необходимым продолжать или даже усиливать проводимую терапию, что еще больше ухудшает состояние больного.

В дальнейшем лекарственная непереносимость развивается довольно быстро. Постепенно или внезапно с ознобом повышается температура, на коже и слизистых оболочках появляется того или иного вида зудящая сыпь, больные отмечают ломоту и боли в суставах, в крови обнаруживаются типичные изменения с лейкопенией или лейкоцитозом, эозинофилией, ускоренной РОЭ, врач констатирует лимфаденопатию и спленомегалию и т. д.

Примером может служить следующее наблюдение.

Больной Э., 21 года, студент, наблюдался амбулаторно.

В семье больного аллергических заболеваний не было. В прошлом болел только корью, иногда гриппом. Три года назад по поводу бронхопневмонии впервые применен пенициллин. При этом изменения в легких быстро прошли, но температура оставалась высокой, общее состояние тяжелым, что служило поводом для продолжения систематического введения пенициллина. С целью уточнения характера лихорадочного состояния больной был помещен в диагностическое отделение с подозрением на инфекционное заболевание; при этом пенициллин был отменен. В первые же сутки пребывания в стационаре без особых мер температура снизилась до стойко нормальной. При обследовании изменений во внутренних органах не выявлено, за исключением увеличения паратрахеальных лимфатических узлов. Сделано заключение о туберкулезном лимфадените. Через неделю больной был выписан в хорошем состоянии. В дальнейшем без специфического лечения лимфатические узлы сократились до нормальных, но с того времени больной находится под наблюдением противотуберкулезного диспансера. За это время изменения в легких или лимфатических узлах не выявлялись, противоспецифического лечения больной не получал, никакого особого режима не придерживался, занимался спортом.

В начале апреля 1964 г. после простуды впервые появились боли в горле при глотании, повысилась температура до 38°. При осмотре были выявлены признаки лакунарной ангины (посев на дифтерийную флору отрицательный).

При лечении пенициллином по 300 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день изменения в миндалинах в течение 2 дней полностью прошли, но общее состояние значительно ухудшилось: появилась упорная головная боль, резчайшая слабость, бессонница, исчез аппетит, температура повысилась до 39—40° (в продолжение всех суток). Примененный дополнительно биомидин не улучшил состояния. При осмотре на 3-й день общее состояние больного тяжелое, лицо гиперемировано, язык слегка обложен беловатым налетом, зев чистый, миндалины и шейные лимфатические узлы не увеличены, лимфатические узлы в подмышечных впадинах, особенно

слева, величиной до лесного ореха. В легких единичные рассеянные сухие хрипы. Тоны сердца чистые, пульс 106 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 110/70 мм. Печень безболезненная, пальпируется у края реберной дуги. Селезенка увеличена, мягкая, длинник ее 14 см. Неврологический статус нормальный.

Картина крови: Нв 14,6 г%, эр. 4 860 000, л. 10 300, э. 5%, п. 8%, с. 52%, лимф. 30%, мон. 5%; РОЭ 34 мм в час.

Посев крови стерил. Реакции Видала и Вейля — Феликса отрицательные.

Моча нормальная.

Отсутствие убедительных признаков инфекционных заболеваний, изменений во внутренних органах и миндалинах, объясняющих состояние больного, а также указания на длительную лихорадку и лимфаденопатию в связи с применением пенициллина в прошлом давали основание предполагать непереносимость антибиотиков как причину тяжелого состояния и в данном случае. Антибиотики были отменены. И на этот раз в течение суток температура критически снизилась до стойко нормальной, исчезла головная боль и слабость, восстановился аппетит, нормализовался пульс. В течение последующих 3 дней сократились до нормальных размеров селезенка и лимфатические узлы. В то же время при последующем тщательном лабораторно-инструментальном обследовании констатированы нестойкий инфильтрат в легких, эфемерные диффузные изменения на электрокардиограмме и эозинофилия (13%). В течение недели под влиянием применения димедрола и супрастина эти изменения исчезли. В настоящее время больной здоров, продолжает учебу.

Заключение. У больного 21 года, в прошлом имевшего признаки повышенной чувствительности к пенициллину, повторное применение антибиотика по поводу лакунарной ангины сопровождалось лекарственной непереносимостью типа сывороточной болезни с лихорадкой, лимфаденопатией, неспецифическим инфильтратом в легких, диффузным поражением миокарда и изменениями в крови. Все изменения прошли после отмены плохо переносимых антибиотиков и применения десенсибилизирующих средств.

Такое начало характерно для значительного большинства случаев лекарственной болезни, но бывают и другие варианты. Нередко лекарственная непереносимость замедленного типа начинается поражением слизистых оболочек ротовой полости — стоматитом, что в сочетании с лихорадкой принимается за ангину, а при наличии некрозов — и за дифтерию. Известны случаи начала лекарственной аллергии с мозговых нарушений в виде потери ориентации, галлюцинаций, судорог. Но и в этих случаях ее дальнейшее развитие может не представлять особенностей.

Могут быть и своего рода двухфазные реакции у одного и того же больного, когда картина сывороточной болезни

появляется через тот или иной промежуток времени после обморока, ангионевротического отека, приступа бронхиальной астмы или даже кратковременного эпизода того же характера замедленной аллергии — тошнотой, тахикардией, ангионевротическими расстройствами, дистонией и др.

Течение лекарственной аллергии типа сывороточной болезни в значительной степени зависит от правильной диагностики и дальнейших терапевтических мероприятий, главным из которых является своевременное прекращение лечения плохо переносимым препаратом.

В значительном большинстве случаев после отмены такого препарата быстро, иногда в течение ближайших суток, как это было и в нашем примере, наступает резкий перелом в состоянии больных с понижением температуры до нормальной, улучшением самочувствия, побледнением и в дальнейшем полным исчезновением сыпи. В случаях возникновения более глубоких поражений кожи или других органов (пневмониты, кардиты, васкулиты и т. п.) обратное развитие их затягивается на несколько дней и нередко приводит к появлению вторичных элементов (на коже — корок и шелушения, в легких — полостей, в сердце — очагов некроза и т. п.).

В случаях, обычно протекающих без поражения слизистых оболочек или кожи, когда лечение плохо переносимым препаратом продолжается, а иногда, при подозрении на обострение инфекционным процессом, даже усиливается, состояние больного, как правило, прогрессивно ухудшается: повышается до еще более высоких, иногда критических цифр, температура, распространяются кожные изменения, усугубляются изменения в крови, достигая степени тяжелого агранулоцитоза или лейкомоидных реакций, присоединяются поражения внутренних органов. Состояние больного становится тяжелым, иногда угрожаемым за счет собственно лекарственной болезни. При подобном прогрессирующем течении лекарственной непереносимости отмена лечения сказывается на состоянии больных мало или вообще никак не отражается на нем. Обратное развитие процесса требует значительного времени, а нередко и применения активных десенсибилизирующих средств с учетом их переносимости больным. В отдельных, особо тяжелых случаях лекарственная болезнь продолжает прогрессировать и после отмены повинного в возникновении ее лекарственного препарата, приводя к развитию более сложных системных заболеваний ретикуло-эндотелия в виде ретику-

лов или сосудов в виде распространенных некротических ангиитов, близких коллагенозам. Системные заболевания, возникающие как исход лекарственной болезни, по клиническим признакам и течению не отличаются от подобных заболеваний определенной иной или еще не выясненной этиологии. Наличие обратимых форм подобных заболеваний, по-видимому, не противоречит этому утверждению. Пример лекарственных системных заболеваний позволяет полагать, что в каждом случае системного заболевания необходимо стремиться к выяснению возможной индивидуальной причины с целью устранения действия ее и получения тем самым возможности существенно повлиять на течение болезни.

Лекарственная болезнь и системные сосудистые заболевания

Поражение сосудов в виде распространенных некротизирующих васкулитов как проявление лекарственной аллергии в настоящее время считается несомненным. Клиническим выражением этих поражений являются сложные много-синдромные лекарственные реакции, близкие к симптомо-комплексам узелкового периартериита, рассеянной красной волчанки с обнаружением LE-фактора в крови, геморрагического васкулита, ревматоидного артрита и др. В литературе все чаще приводятся сообщения о своеобразных, так сказать, лекарственных формах различных коллагенозов. При этом обычно речь идет о клинически хорошо прослеженных случаях аллергии при систематическом лечении препаратами йода, сульфаниламидами, антибиотиками, бутадиином, гидролазином и некоторыми другими средствами.

Так, Л. Н. Машкиллейсон и Е. Я. Герценберг (1938), Rich (1945), Müller (1950), Hed (1951) и др. сообщили о достоверных, гистологически подтвержденных случаях узелкового периартериита при применении препаратов йода. Особенно участились сообщения о лекарственном узелковом периартериите с введением в медицинскую практику сульфаниламидов, а в последнее время антибиотиков. По общепринятому в настоящее время мнению (Alexander, 1953; Albahary, 1953; Rich, 1957, и др.), применение сульфаниламидов, антибиотиков и некоторых других активных препаратов, не говоря уже о вакцинах и сыворотках, является одной из причин учащения случаев сосудистых за-

болеванний вообще. Известны более редкие случаи узелкового периартериита, вызванного применением других лекарств: аспирина (Rich, 1946), метилтиоурацила (van Rijssel и Meyler, 1948), дифенина (Wysk и Hoffman, 1948) и др. Имеются сообщения о развитии системной красной волчанки при лечении сульфаниламидами (Hoffman, 1945; Honey, 1956; Symmers, 1957; Ladd, 1962; Alexander, 1962), пенициллином (Gold, 1951), гризеофульвином (Alexander, 1952), ПАСК (Bazex и Dupre, 1959), гидралазином (Perry и Shroeder, 1951; Dustan с сотр., 1954; Henn, Parkin и др., 1955; Bonnet с сотр., 1957), прокаинамидом (Colman и Sturgill, 1965), антиконвульсивными средствами (Rallison с сотр., 1961; Benton, 1962) и др. Walsh и Zimmerman (1961) у 6 больных отметили тяжелые реакции на пенициллин, в том числе у одного больного распространенную уртикарию и припухание суставов, у другого — эксфолиативный дерматит, у третьего — реакцию типа сывороточной болезни. У каждого из этих больных были выявлены LE-клетки в костном мозгу и LE-фактор в плазме. Авторы предполагают, что клеточный феномен LE можно отнести к сверхсенсибилизации так же, как к красной волчанке.

Zingale с сотрудниками (1963) наблюдали развитие люпусподобного синдрома с появлением в периферической крови LE-фактора у больного 61 года с туберкулезом при применении в течение года аспирина, стрептомицина, изониазида и пиридоксина в различных сочетаниях.

Преходящий LE-клеточный феномен после лечения пенициллином наблюдали Paull (1955), Н. Лазаров (1965).

McLetchie и Coward (1957) сообщили о больном, у которого при лечении сульфаниламидами развился дерматомиозит. Последний расценен авторами как реакция на лечение.

У 31 из 300 наших больных наблюдалось тяжелое течение лекарственной непереносимости с чертами системных сосудистых заболеваний, при этом у 5 больных тяжелая лекарственная аллергия комбинировалась с уже имеющимися системными сосудистыми заболеваниями. Из 31 больного 16 умерли; диагноз подтвержден гистологически. Клиническая характеристика этих форм лекарственной болезни приведена в табл. 2.

Как показывают данные табл. 2, клинические варианты многосистемных форм лекарственной болезни весьма разнообразны, причем у одних больных отмечались довольно четко очерченные варианты, у других имелись признаки

Характеристика клинических форм системных поражений лекарственной этиологии

Действие	Число больных	Развившийся синдром	Течение			Исход		
			острое	подострое	хроническое	выздоровление	длительное	смерть
число больных								
Пенициллин один → в сочетании с другими препаратами	7	Аттический васкулит	2	4	—	5	1	—
	7	Геморрагический васкулит	10	2	—	2	—	10
Антибиотики многие	4	Системная волчанка	2	4	1	1	2	4
Стрептомицин	1	Узелковый периартериит	—	2	1	—	2	1
Меркузал	3	Дерматомикозит	2	—	—	1	—	1
Сульфаниламиды	3	Ревматоидный артрит	—	—	1	—	1	—
Камфара	2		—	—	—	—	—	—
Разные	4	Итого	16	12	3	9	6	16

атипичных системных сосудистых страданий, возможно, как выражение более ранних стадий болезни. Так, у нашего 31 больного мы выделили геморрагический васкулит у 12, системную красную волчанку у 7, атипичный васкулит у 6, узелковый периартериит у 3, дерматомиозит у 2, ревматоидный артрит у 1.

В возникновении этих системных сосудистых заболеваний оказались повинны различные медикаменты, в том числе антибиотики (одни или в комбинации с другими препаратами) у 19 больных, сульфаниламиды у 3, меркузал у 3, камфара у 2, бутадион (один и с пираидоном) у 2, АКГГ у 1 и апрессин с люминалом у 1 больного.

Мы не смогли отметить зависимости типа сосудистых страданий от химической структуры препаратов, как это подчеркивали и другие авторы (Hageman и Blake, 1937; Schermann, 1947, и др.). Наоборот, при применении различных лекарств возникали однотипные поражения, а при лечении одним препаратом — разнообразные сосудистые изменения. Так, например, при применении пенициллина у наших больных развились системная красная волчанка, геморрагический васкулит, узелковый периартериит, ревматоидный артрит или недифференцированный васкулит. В то же время геморрагический васкулит был отмечен у больных при непереносимости пенициллина, меркузала, стрептоцида, глюкокортикоидов.

Эти данные служат подтверждением неспецифической природы лекарственной непереносимости, в том числе ее самых тяжелых форм — системных сосудистых процессов. Коллагенозы, по современной концепции, являются клинически одним из выражений индивидуальной сенсибилизации организма к различным воздействиям окружающей среды при случайном контакте его с антигенным фактором, которым, как известно, может быть любое химическое вещество, в том числе лекарство.

Течение лекарственной болезни у этой группы наших больных было особенно тяжелым. Так, 11 больных умерли, и диагноз системного васкулита подтвержден на аутопсии. Смерть наступила либо в остром периоде от тяжелого поражения одного (мозг, кишечник и др.) или нескольких органов, либо в более поздние периоды от прогрессирующей недостаточности преимущественно одного какого-либо органа, например почек, как это было у упоминавшегося ранее больного с непереносимостью бутадиона. Для иллюстрации сказанного приводим следующее наблюдение.

Больной С., 82 лет, юрист, поступил в клинику на 11-й день болезни в тяжелом состоянии.

Заболел 4/VI 1956 г., когда появился насморк, кашель с большим количеством мокроты, повысилась температура.

Была диагностирована пневмония и начата терапия массивными дозами антибиотиков (пенициллин, биоминцил) и сульфаниламидами. Одновременно применялись инъекции камфары, после которых на обоих плечах образовались значительные инфильтраты. Проводимое лечение не оказывало желаемого эффекта. Больной был доставлен в клинику с жалобами на кашель, повышение температуры, боли в обеих руках при малейшем движении, плохой аппетит.

Объективно: температура 38°, положение вынужденное на спине из-за болей в руках, лицо гиперемировано, склеры инъекцированы. Кожа влажная. Прощупывались безболезненные подвижные лимфатические узлы. На задней поверхности нижней трети правого плеча отмечалась разлитая краснота с резкой отечностью, распространяющаяся на все предплечье. Аналогичные изменения имелись и на левом плече, но отечность его тканей была выражена больше, чем справа. Гиперемированные участки кожи приподнимались над здоровой кожей.

В нижних отделах правого легкого было отмечено укорочение перкуторного звука, над остальными легочными полями — коробообразный звук. Над участком притупления выслушивались жесткое ослабленное дыхание и единичные мелкопузырчатые хрипы, над остальными легочными полями было везикулярное дыхание. Границы сердца расширены влево, тоны глухие. Пульс 76 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 120/70 мм. Язык обложен белым налетом, влажный. Печень и селезенка не увеличены. Изменений в мочеполовой и нервной системе не отмечено.

При рентгеноскопии грудной клетки 19/VI констатирована эмфизема легких без очаговых и инфильтративных изменений.

Картина крови: Нв 13 г% (78 ед.), эр. 4 350 000, л. 24 800, э. 0, п. 15,5%, с. 75,5%, лимф. 7%, мон. 2%; цветной показатель 0,9; РОЭ 45 мм в час.

Моча: удельный вес 1018, белок 0,3‰; в осадке в небольшом количестве эпителиальные клетки, лейкоциты 5—10, эритроциты неизмененные и выщелоченные единичные и цилиндры гиалиновые 0—2 в поле зрения, цилиндры зернистые единичные в препарате.

В связи с первоначальным предположением о наличии у больного гнойного заболевания продолжалась массивная терапия антибиотиками (пенициллин по 300 000 ЕД и стрептомицин по 500 000 ЕД в сутки). Одновременно сделано еще несколько инъекций камфары в бедра.

За время пребывания больного в клинике отмечалось дальнейшее распространение отечности на области плечевого пояса и шеи с обеих сторон, хотя гиперемия кожи при этом несколько уменьшилась, а также усиление болей, ограничивающих подвижность рук. Появились инфильтраты и гиперемия на бедрах, однако флюктуации в пораженных участках за все время наблюдения не отмечалось. Тем не менее хирургом под местной анестезией произведена пункция инфильтрата слева в различных направлениях. Гной не получен. В области пункции введен пенициллин.

Несмотря на интенсивное лечение, состояние больного прогрессивно ухудшалось. Учитывая отсутствие прямых признаков

гнойного процесса в области воспаленных тканей, а также ухудшение состояния при активном лечении антибиотиками, высказано предположение о лекарственной болезни — непереносимости камфары. Лечение антибиотиками было значительно уменьшено, применены десенсибилизирующие и антигистаминные средства, камфара больше не вводилась. Однако состояние больного продолжало ухудшаться. 22/VI отечность распространилась на подкожную жировую клетчатку всего тела, температура повысилась до 39°, появились признаки отека легких. Больной скончался.

Клинический диагноз: лекарственная болезнь с отечным синдромом (непереносимость камфары); общий атеросклероз, церебросклероз, кардиосклероз; сепсис (?).

На секции найдена отечность кожи и подкожной жировой клетчатки плеч, особенно справа, а также области грудино-сосковой мышцы слева. Грудино-ключично-сосковая и пояснично-подвздошная мышцы слева целиком и трехглавая мышца плеча справа частично пронитаны кровью, плотны, увеличены, с сероватыми очагами. Остальные мышцы бледные, вида вареного мяса. Костная система не изменена.

В серозных полостях по 200 мл прозрачной жидкости. В плевральных полостях единичные фиброзные спайки. Мышцы гортани и зева пронитаны кровью. Слизистая оболочка гортани, трахеи и крупных бронхов бледная, с единичными мелкими кровоизлияниями. Легкие увеличены в размерах, тяжелы. Висцеральная плевро слева с тусклыми участками и мелкими кровоизлияниями. На разрезе ткань правого легкого красного цвета, левого легкого темно-красного цвета, зернистая, тусклая. Подобные очажки расположены и в правом легком. При надавливании с поверхности разреза легких стекает огромное количество пенной жидкости и крови. В сердце и крупных сосудах выявлены признаки атеросклероза. Желудочно-кишечный тракт без патологических изменений. Вес печени 1800 г, она дряблая, с гладкой поверхностью и прозрачной капсулой. Паренхима ее на разрезе тусклая, серого цвета, с желтыми участками. Селезенка весом 150 г, дрябловатая, с гладкой поверхностью и прозрачной капсулой. Пульпа на разрезе розового цвета, фолликулы выражены, соскоба не дает. Остальные органы и системы без особых патологических изменений.

При микроскопическом исследовании в пораженных мышцах отмечается пропитывание кровью по соединительнотканым прослойкам и между отдельными мышечными волокнами. Наряду с пропитыванием эритроцитами видно неравномерное пропитывание лейкоцитами с примесью круглых клеток. Местами видны мелкие абсцессы. Мышечные волокна гомогенно розового цвета, поперечная исчерченность отсутствует. Стенки части сосудов набухшие, эндотелий пролиферирует (рис. 29). В легких большая часть альвеол и просветы бронхов выполнены кровью с повышенным содержанием лейкоцитов. В почках выявлены тусклое набухание эндотелия извитых канальцев с участками некроза, участки разрастания соединительной ткани, богатой круглоклеточными инфильтратами, в мозгу — периваскулярный и перипеллюлярный отек, в селезенке — гиалиноз сосудов, трабекул, очаги кровоизлияний, в печени — бурная атрофия с очагами жировой дистрофии.

Анатомический диагноз: сливная геморрагическая пневмония левого легкого на фоне отека легких; геморрагическое пропитыва-

ние левых грудино-ключично-сосковой и пояснично-подвздошной мышц, мышц правого плеча с развитием отека подкожной жировой клетчатки в данных областях; кровоизлияния в мышцы гортани, зева, в слизистую оболочку трахеи и бронхов; язвенный атеросклероз аорты; кардиосклероз; тусклое набухание мышцы сердца, почек; жировая дистрофия печени.

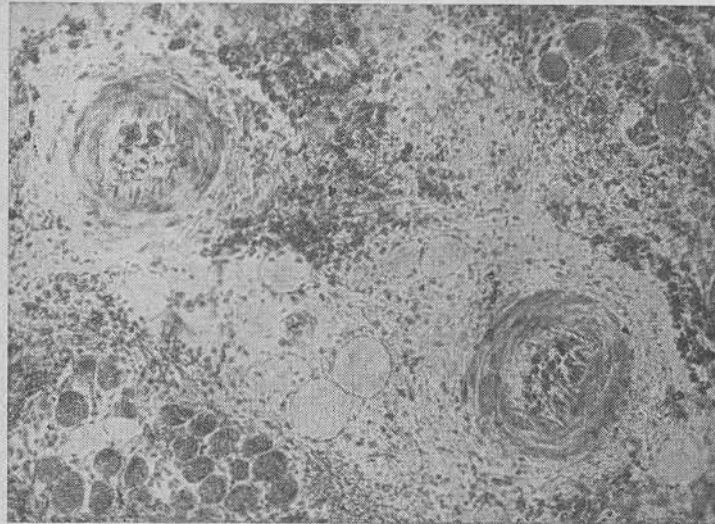


Рис. 29. Участок грудино-ключично-сосковой мышцы. Васкулиты на фоне выраженного интерстициального миозита с геморрагическим компонентом.

Заключение. У больного 82 лет с двусторонней очаговой пневмонией наблюдалась непереносимость камфары при ее применении подкожно. Клинически непереносимость проявлялась преимущественно местными изменениями в виде инфильтрации, отека, гиперемии кожи и подкожной жировой клетчатки на предплечьях и бедрах в местах инъекций, а также регионарной лимфаденопатии. Клинически и гистологически изменения соответствовали картине дерматомиозита. Гнойных осложнений не было. Антибактериальная терапия оказалась безрезультатной. Больной погиб при явлениях общего тяжелого состояния. Отсутствие эозинофилии в данном случае не противоречит диагнозу лекарственной непереносимости, так как в периоды наиболее тяжелого ее течения эозинофилы исчезают из крови, что наблю-

дается и при других инфекционно-аллергических заболеваниях, и появляются вновь в периоды улучшения.

У 3 больных заболевание, начавшись как лекарственная болезнь, в дальнейшем приняло хроническое рецидивирующее течение, причем рецидивы наступали как вследствие случайного повторного контакта с плохо переносимыми препаратами, так и в дальнейшем в результате некоторых других воздействий или даже как бы спонтанно по типу парааллергических реакций. У 9 больных наступило клиническое выздоровление, однако чтобы добиться обратного развития, потребовалось длительное лечение, от 1 до 3—4 месяцев.

Эти данные позволяют согласиться с имеющимися в литературе указаниями на наличие обратимых форм системных сосудистых страданий, особенно в тех случаях, когда причинный фактор случайно или преднамеренно, как в наших наблюдениях, устраняется.

Пример лекарственных системных заболеваний убедительно показывает значение установления конкретных этиологических и патогенетических механизмов, обуславливающих развитие соответствующих страданий. Только в этом случае могут быть достигнуты существенные успехи в разработке направленных воздействий на организм с целью профилактики и лечения системных заболеваний, в том числе системной лекарственной болезни.

Лечение подобных форм лекарственной непереносимости ведется по принципам терапии системных сосудистых заболеваний с особым учетом повышенной чувствительности к лекарствам. Отмена плохо переносимых препаратов в подобных случаях является обязательной. Применять другие медикаменты, в том числе десенсибилизирующие, даже глюкокортикоиды, следует при строгом учете их индивидуальной переносимости при постоянном врачебном контроле за состоянием больных и течением болезни. Вообще у подобных больных целесообразно отдавать предпочтение проведению режимных и общеукрепляющих мероприятий с максимальной разумной разгрузкой от лекарств.

Таким образом, развернутые многосиндромные формы лекарственной непереносимости клинически и морфологически сближаются с состояниями, характерными для системных сосудистых заболеваний типа больших коллагенозов.

Наличие лекарственных форм системных сосудистых заболеваний является одним из доказательств реактивной

природы этих болезней. Лекарственные сосудистые заболевания протекают более остро и в отдельных случаях могут закончиться выздоровлением.

Лекарственная болезнь и ретикулозы

Плазматизация кроветворных органов за счет гиперплазии ретикулярных клеток как проявление иммунологических процессов в настоящее время является общепризнанным фактом.

Ретикулярно-плазматические реакции при лекарственной болезни, аналогично подобным состояниям любой другой этиологии, могут протекать в виде различных клинических вариантов — с лейкоцитозом или лейкопенией, с агранулоцитозом или апластическим малокровием. Как правило, ретикулярно-плазматические реакции при лекарственной непереносимости имеют обратимый характер и быстро полностью исчезают после прекращения приема плохо переносимого лекарства. В отдельных случаях при рецидивировании и прогрессировании этих изменений возможно проследить прогрессирование системной гиперплазии ретикуло-гистиоцитарной ткани с различной степенью клеточной дифференцировки.

У изученных нами гематологически более подробно 140 больных лекарственной непереносимостью с выраженными изменениями крови преобладали симптомы угнетения кроветворения в виде агранулоцитоза, тромбоцитопении, панцитопении вплоть до панмиелофтиза. В то же время у 6 больных наблюдались разные формы системного ретикулоза, возникшего по типу замедленной аллергической реакции.

У 5 больных изменения в крови сочетались с другими бесспорными признаками лекарственной аллергии (экзантемы, лихорадка, артралгии и др.). У 1 больной отмечалось изолированное поражение кроветворной системы. У 5 больных признаки стойкого поражения кроветворной системы возникли после повторных эпизодов лекарственной аллергии; у 1 больной признаки ретикулоза были первым и единственным проявлением этого состояния. Дозы применявшихся лекарств не превышали среднетерапевтических.

У 3 больных изменения в крови были связаны только с реакцией на лекарство, у 2 других имелись сопутствующие (хронический тонзиллит) и осложняющие (острый тубер-

куле) инфекционные заболевания, которые также могли оказывать влияние на функцию кроветворного аппарата и способствовать развитию ретикулоза. У 1 больной, согласно анамнестическим данным, признаки мягко текущего ретикулоза, не нарушавшего общего состояния больной, имелись до развития лекарственной непереносимости, под влиянием которой процесс принял прогрессирующее течение, что привело больную к гибели.

Диагноз ретикулоза у всех больных ставился на основании клинических и морфологических (пункция и биопсия лимфатических узлов, миелограмма) данных.

Клинико-гематологически ретикулоз у 3 больных протекал в виде морфологически недифференцированного процесса, у 2 других больных при динамическом наблюдении отмечено появление признаков дифференцировки его в лимфогранулематоз; у 1 больной ретикулоз протекал с аплазией костного мозга.

Для иллюстрации приводим кратко некоторые истории болезни.

Больная М., 62 лет, санитарка, в прошлом ничем не болела, последние 2 года страдает гингивитом.

В середине июля 1961 г. по поводу типичной бронхопневмонии, подтвержденной рентгенологически, впервые применен пенициллин, быстро улучшивший состояние больной. Однако на 3-и сутки лечения появилась обильная зудящая сыпь на руках и туловище, вскоре увеличились шейные, подчелюстные и паховые лимфатические узлы и печень (на 2 см). Лечение бутадioneм вызвало новое ухудшение состояния — появились отеки.

С 23/VIII по 24/IX 1961 г. больная находилась в клинике, где выявлены умеренное увеличение лимфатических узлов (при биопсии гиперплазия лимфоидных элементов), небольшой зуд, незначительное расширение сердца влево с умеренно выраженными диффузными изменениями миокарда возрастного порядка.

Заболевание расценено как лекарственная непереносимость с лимфаденопатией, кожной и лихорадочной реакцией, развившимися после перенесенной бронхопневмонии.

При лечении аспирином и валерианой зуд и лихорадка прошли, лимфатические узлы перестали пальпироваться, РОЭ снизилась с 56 до 30 мм в час. Больная выписана в хорошем состоянии.

4/XII 1961 г. через несколько часов после приема 0,5 г синтомицина появилась обильная мелкопапулезная сыпь на ногах и руках, повысилась температура до 37,5°, ухудшилось самочувствие, возникли боли в обоих подреберьях. Вновь быстро увеличились лимфатические узлы.

Повторно больная поступила в клинику 6/XII в состоянии средней тяжести с высокой лихорадкой, гиперемией кожи на щеках, мелкопапулезной незудящей сыпью на наружных поверхностях плеч и в области коленных суставов, увеличением подчелюстных, подключичных, подмышечных и паховых лимфатических

узлов до размеров грецкого ореха, небольшой болезненностью при движениях в коленных суставах. Легкие и сердце без особых перемен. Пульс 90 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 110/65 мм. Язык малинового цвета. Живот мягкий, диффузно болезненный при пальпации. Размеры печени по Курлову 16/4—11—9 см. Селезенка увеличена, длинник ее 16 см. Стул нормальный. Дизурии и нарушений неврологического статуса нет.

Картина крови: Нв 9,6 г% (58 ед.), эр. 3 400 000, л. 3400, э. 0, п. 3%, с. 78%, лимф. 12%, мон. 4%, плазм. кл. 3%; цветной показатель 0,85; РОЭ 52 мм в час.

При неоднократной рентгенографии и рентгеноскопии грудной клетки увеличенных лимфатических узлов средостения не выявлено. Рентгенологических изменений желудочно-кишечного тракта не отмечалось.

В пунктате шейного лимфатического узла содержалось большое количество лимфоидных элементов разной степени зрелости и ретикулярных клеток в состоянии пролиферации, значительная часть которых была плазматизирована, а также крупного размера клетки типа юных клеток Березовского—Штернберга, единичные нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги. Эти изменения квалифицированы как проявления ретикулоза с возможной дифференцировкой в лимфогранулематоз.

В пунктате костного мозга содержалось умеренное количество клеточных элементов с увеличением числа метамеллоцитов, некоторым снижением количества нейтрофилов и резкой эозинофилией. Нормобластический эритропоэз и тромбоцитопоэз были без особенностей.

Клинический диагноз: непереносимость пенициллина, синтомицина и бутадiona; реактивный ретикулоз с возможной дифференцировкой в лимфогранулематоз.

При лечении аспирином и витамином В₁₂ в первые 3 недели наблюдались периодические подъемы температуры до 39°, резкая слабость, потливость, плохой сон. Число лейкоцитов возросло до нормы с временной эозинофилией до 28%. В дальнейшем отмечалась стойко нормальная температура, лимфатические узлы и печень уменьшались в размерах, состояние стало хорошим.

При выписке сохранялась еще умеренная анемия и ускоренная РОЭ.

Заключение. У больной 62 лет первое применение пенициллина по поводу бронхопневмонии осложнилось обратной аллергической реакцией с зудящей сыпью, артралгиями и лимфаденопатией за счет неспецифической гиперплазии лимфаденоидной ткани (по данным биопсии). Применение через 2 месяца небольшого количества синтомицина сопровождалось рецидивом лекарственной аллергии более тяжелого и затяжного течения, когда, помимо экзантемы, артралгий, лимфаденопатии, развились гепатолениальный синдром и лейкопения с анемией. В пунктате лимфатического узла и грудины в этот период выявлены признаки ретикулоза. Наличие клеток Березовского—Штернберга не позволяло исключить возможной дифферен-

цировки в лимфогранулематоз, хотя, как это отмечал еще А. И. Абрикосов (1928), не только полиморфное разрастание ретикуло-эндотелия, но и наличие клеток типа Березовского—Штернберга может наблюдаться как один из типов гиперпластической реакции и вне собственно лимфогранулематоза. Следовательно, в данном случае реактивный лекарственный ретикулоз развился у до того вполне здоровой женщины при повторном применении антибиотиков.

Больная А., 58 лет, педагог, в прошлом отмечала очень редкие приступы желчнокаменной болезни, в молодости перенесла петляющую экзему. В течение многих лет страдала хроническим тонзиллитом с частыми обострениями. Разнообразное консервативное лечение давало лишь временный эффект. Применение внутрь фенилксименициллина около 10 лет назад сопровождалось развитием зудящей сыпи. Однократное обкалывание миндалин пенициллином в 1960 г. вызвало эантему и отек слизистой оболочки рта, языка и надгортанника. Лечение девонцитном в полбре 1961 г. сопровождалось резкой слабостью.

Применение пенициллина и стрептомицина (соответственно 5 000 000 и 3 000 000 ЕД) в феврале 1962 г. по поводу левосторонней бронхопневмонии осложнилось тромбоцитопенией с кровоточивостью десен, зудящей эритемой кожи и последующим васкулитом легких с приступами удушья типа бронхиальной астмы, периодической субфебрильной лихорадкой, эозинофильным инфильтратом в нижней доле правого легкого, лейкоцитозом (12 400) с эозинофилией до 23%, ускоренной РОЭ до 28 мм в час. Промывание миндалин раствором фурацилина в связи с обострением хронического тонзиллита в мае того же года сопровождалось значительным ангионевротическим отеком ротовой полости, гортани и клетчатки шеи с явлениями асфиксии, а также возникновением лимфаденопатии. Применение 40 таблеток хлортетрациклина по подозрению на пневмонию, не подтвержденную в дальнейшем, в июле того же года осложнилось рецидивом ангионевротического отека. В середине октября 1962 г. на 4-й день обострения тонзиллита отмечался ангионевротический отек в области шеи, лейкоцитоз, эозинофилия (18%), болезненные увеличенные лимфатические узлы на шее слева.

При поступлении в клинику общее состояние больной было удовлетворительным: питание сохранено, кожные покровы обычной окраски, температура нормальная. Пальпировались подчелюстные и шейные лимфатические узлы величиной с фасоль, не спаянные с окружающими тканями, эластической консистенции, болезненные при пальпации. Имелся массивный отек шеи, особенно в передне-боковых областях, распространяющийся на подключичные области и область яремной ямки. Легкие и сердце без особенностей. Артериальное давление 130/70 мм. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, размеры ее по Курлову 9—8—7 см. Селезенка не пальпировалась, длинник ее 7 см. Мочеполовая и нервная системы без особенностей.

Картина крови: Нв 11,5% (69 ед.), эр. 3 660 000, л. 7000, э. 18%, п. 3%, с. 56%, лимф. 21%, мон. 2%; цветной показатель 0,95; РОЭ 21 мм в час.

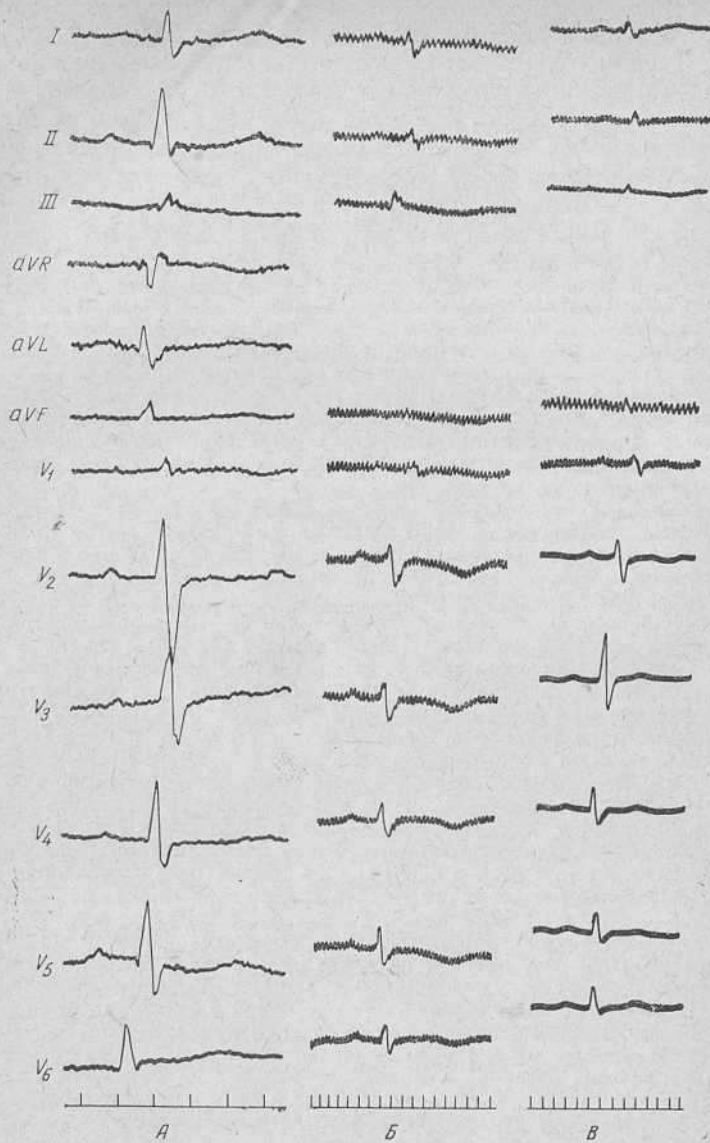


Рис. 30. Серия электрокардиограмм больной.

14/XI 1962 г. — при поступлении (А); 11/I 1963 г. — через сутки после применения пенициллина по поводу обострения хронического тонзиллита; признаки диффузного поражения миокарда, возникшие одновременно с ангионевротическим отеком гортани, лейкоцитозом с эозинофилией до 18—23% и последующим появлением эритематозной сыпи (Б); 23/I 1963 г. — через 10 дней после отмены пенициллина: улучшение электрокардиографических данных (В).

В сыворотке: общий белок 8,6 г%, альбумины 5,02 г%, глобулины 3,58 г%; сулемовая проба 1,62, тимоловая 6 единиц, формоловая +; холестерин 200 мг%, протромбиновое время 19 секунд (индекс 105).

Моча не изменена.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки патологических изменений не отмечено, тень средостения не расширена.

На электрокардиограмме признаки незначительных изменений миокарда, преимущественно левого желудочка.

По заключению проф. Б. С. Преображенского у больной имелся двусторонний декомпенсированный тонзиллит, подлежащий хирургическому лечению. Однако от предложенной тонзиллэктомии больная отказалась.

С учетом особенностей реактивности организма ей было проведено лечение антисептическими средствами — внутрь стрептоцид и местно полоскания раствором риванола. Под влиянием этого лечения состояние больной значительно улучшилось: исчезли признаки обострения тонзиллита, отек подкожной жировой клетчатки, значительно уменьшились лимфатические узлы.

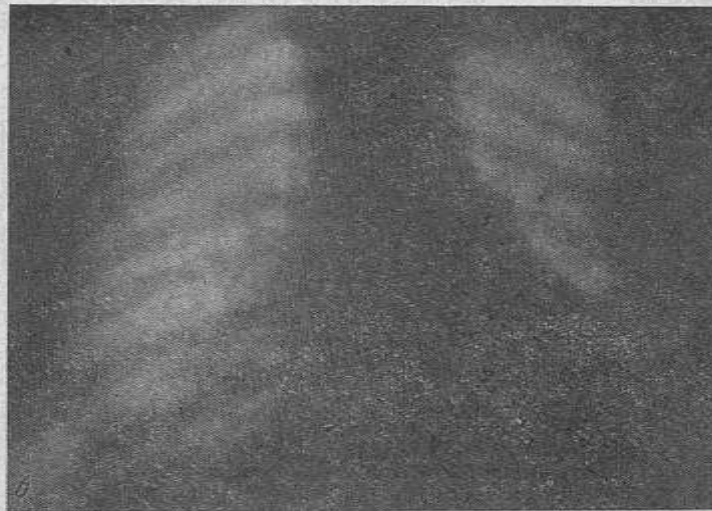
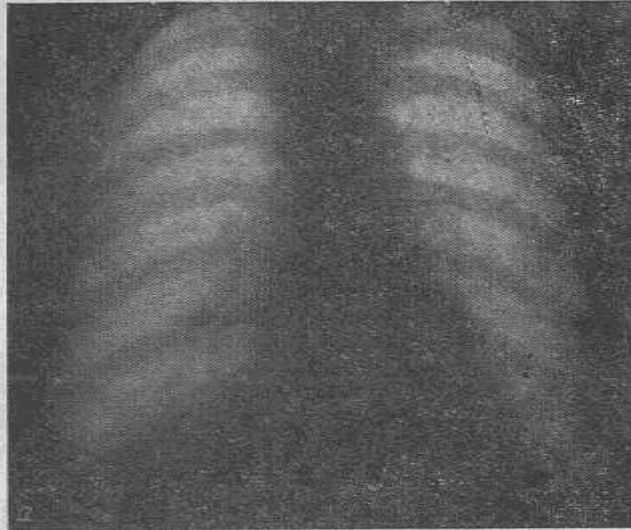
Однако вскоре после прекращения лечения вновь развился тяжелый рецидив тонзиллита с высокой лихорадкой, образованием очагов некроза на миндалинах, значительным острым увеличением лимфатических узлов, причем уже не только на шее, но и в подмышечных областях, а также селезенки. Повторное назначение стрептоцида оказалось неэффективным, а лечение хлортетрациклином сопровождалось тяжелой кожной реакцией, стоматитом, дальнейшим увеличением печени и селезенки, выраженной эозинофилией в крови.

Морфологическое исследование костного мозга и лимфатических узлов (пункция и биопсия) выявило признаки ретикулоза с элементами дифференцировки в лимфогранулематоз.

В дальнейшем течение заболевания осложнилось септическим состоянием, потребовавшим применения антибиотиков по витальным показаниям. При этом септический процесс был купирован, но продолжала прогрессировать лекарственная болезнь: появились признаки диффузного васкулита с поражением сердца (миокардит; рис. 30), легких (пневмонит; рис. 31, а, б, в), почек (нефрит), позднее распространенная эритродермия, а также обширный отек слизистой оболочки ротовой полости и гортани, потребовавший наложения трахеостомы. Под влиянием десенсибилизирующего лечения состояние больной улучшилось и ей была произведена двусторонняя тонзиллэктомия. На 4-е сутки после операции больная скончалась от бронхопневмонии.

Клинический диагноз: острый реактивный ретикулоз с дифференцировкой в лимфогранулематоз; лекарственная непереносимость с поражением сердца, легких, почек и развитием ангионевротического отека в ротовой полости и гортани; трахеостома с некрозом ткани вокруг; состояние после двусторонней тонзиллэктомии по поводу декомпенсированного хронического тонзиллита; аспирационная пневмония.

Патологоанатомический диагноз: ретикулоз с поражением лимфатических узлов шеи, подчелюстных, брюшной полости и селезенки; резкий отек стенок гортани и клетчатки шеи; некроз ткани вокруг трахеостомы; фиброзные наложения в ложе миндалин (состояние после тонзиллэктомии); катаральный трахеобронхит; оча-



говая пневмония ниже-задних отделов обоих легких; мелкие жировые некрозы поджелудочной железы; отек мозга и мягких мозговых оболочек; дистрофия мышцы сердца и почек; спайки в области верхушек легких.

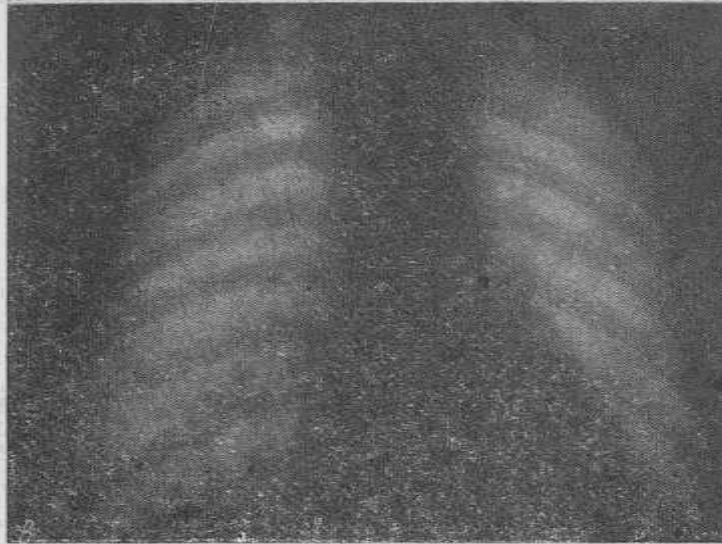


Рис. 31. Серия рентгенограмм больной А.

а — при поступлении: изменений в легких и сердце не обнаружено; *б* — через двое суток после применения пенициллина: в левом легком в среднем и нижнем полях определяются сливные фокусы затемнения средней плотности с нерезкими контурами, тень сердца значительно увеличилась за счет изменений в миокарде и, по-видимому, жидкости в перикарде; *в* — через 10 дней после отмены пенициллина: затемнения в левом легком исчезли, тень сердца значительно уменьшилась в размерах.

При микроскопическом исследовании выявлены признаки ретикулоза с очаговым склерозом, местами значительным скоплением плазматических клеток (рис. 32, *а, б*) и единичными клетками Березовского — Штернберга в пухлые лимфатических узлов и селезенки. Эти изменения сочетались с распространенным панваскулитом с нериваскулярной воспалительной инфильтрацией в лимфатических узлах (рис. 33), селезенке (рис. 34), печени и участками фибриноидного некроза стенок сосудов и очаговым миокардитом с фрагментарными фибриноидными некрозами стенок мелких артерий сердца (рис. 35).

Заключение. У больной 58 лет с хроническим декомпенсированным тонзиллитом и тяжелой лекарственной непереносимостью развился реактивный ретикулоз с признаками дифференцировки в лимфогранулематоз. В возникновении ретикулоза у данной больной, по-видимому, имели значение два фактора — инфекция и лекарственная аллергия. Трудно отдать предпочтение какому-либо одному из них, однако следует отметить, что наиболее тяжелые реакции

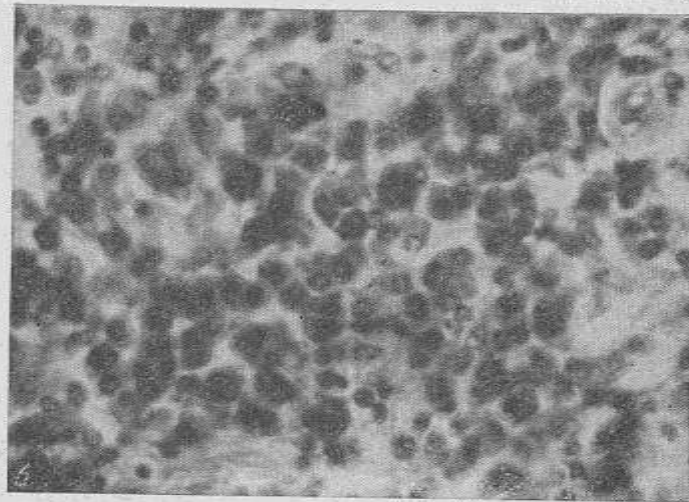
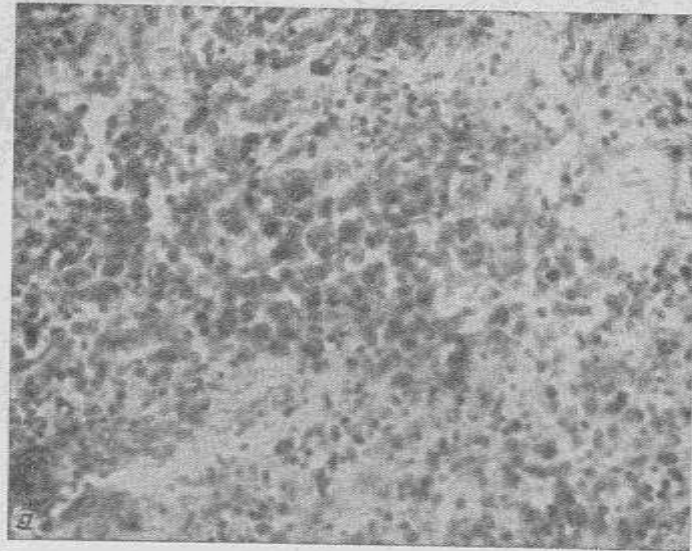


Рис. 32. Лимфатический узел.

a — крупное очаговое скопление ретикулярных и плазматических клеток; увеличение 240 \times ; *b* — тот же препарат; увеличения 480 \times .

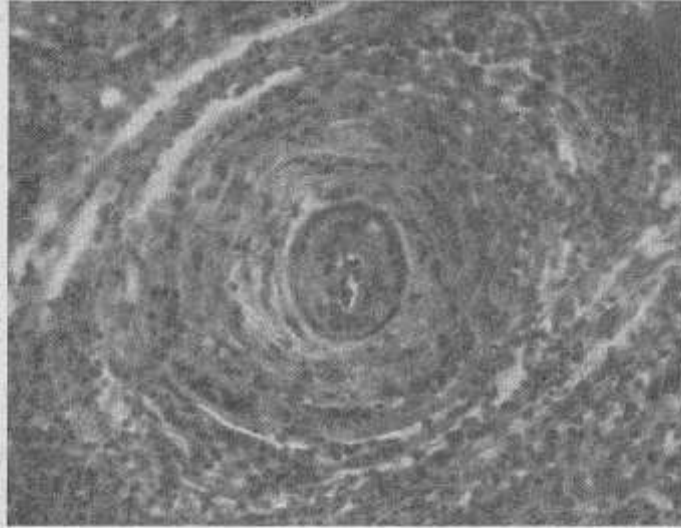


Рис. 33. Сосуд в лимфатическом узле. Утолщение стенки за счет набухания ее и пролиферации эндотелия. Выраженный периваскулярный склероз с гиалинозом.

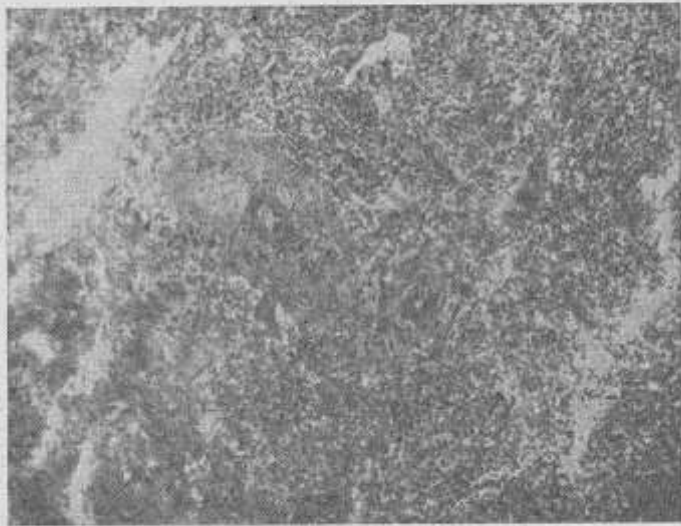


Рис. 34. Селезенка. Фибриноидное набухание стенок сосудов.

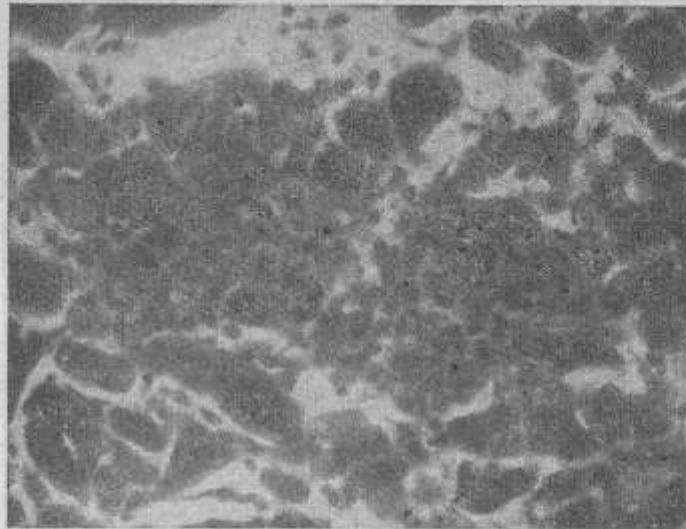


Рис. 35. Сердце. Интерстициальный миокардит.

крови соответствовали обычно периодам лекарственной аллергии, а не обострению инфекционного процесса. Развитию ретикулоза предшествовал длительный период самых разнообразных проявлений лекарственной аллергии: крапивницы после приема фенилоксипенициллина 10 лет назад, энантемы и отека слизистой оболочки рта, языка и надгортанника после обкалывания миндалин пенициллином 3 года назад, крапивницы и тромбоцитопении с геморрагическим диатезом после применения сульфаниламидов и антибиотиков год назад и пр.

Помимо ретикулоза, у больной выявлены изменения, характерные для системных сосудистых поражений. В последнее время все чаще описываются наблюдения, когда изменения в крови, близкие лейкопическим, сочетаются с клиническими и морфологическими проявлениями, типичными для коллагенозов; при этом некоторые формы системных поражений крови и диссеминированных коллагеновых болезней рассматриваются как выражение одного и того же аутоиммунного процесса (Dameshek, 1956; Dausset, 1959; М. С. Дульдин и Б. П. Шведский, 1963; Odeberg, 1965).

Мы склонны думать, что приведенные нами клинические наблюдения позволяют присоединиться к мнению тех авторов, которые допускают возможность перерастания реактивных процессов ретикуло-эндотелиальной ткани в системные заболевания. Происхождение ретикулозов при лекарственной аллергии сложно. Отсутствие соответствия между дозой непереносимых лекарств и степенью реакции кроветворной системы дает основание предполагать большую роль сенсibilизации в их происхождении. В настоящее время, когда доказана возможность образования антител к различным лекарствам, а также к клеткам различных тканей организма, пораженных лекарством непосредственно или в порядке реакции антиген—антитело, иммунный механизм поражений особенно легко демонстрируется в отношении клеток кроветворного аппарата. Клинические наблюдения над больными, у которых прогрессирующие изменения в ретикуло-эндотелиальной системе и кроветворных органах возникают вслед за тем или иным аллергическим состоянием, являются подтверждением такого предположения.

Они подтверждают также патогенетическую близость ретикулозов и коллагенозов, признававшуюся и ранее (Dameshek, 1956; Dausset, 1959; М. С. Дульцин и Б. П. Шведский, 1963; Odeberg, 1965). Такой подход объясняет и развитие васкулитов одновременно с ретикулозом во втором нашем наблюдении.

В отдельных случаях прослежены переходы от лекарственных гемопатий к истинным лейкозам, например развитие острого лейкоза при непереносимости сульфаниламидных препаратов (Albany, 1953). Развитие острого лейкоза после повторных приемов бутадиона в терапевтических дозах наблюдали в 6 случаях Bean (1960) и в 4 случаях Dougan и Woodliff (1964—1965). Возможность самых разнообразных клеточных дифференцировок при распространенных системных пролиферативных процессах ретикулоэндотелия достаточно известна. Еще Е. И. Фрейфельд в 1934 г. констатировала, что «ни патологоанатом по отношению к изменениям в органах, ни клиницист по отношению к картине крови не обладают критерием для установления специфичности лейкоэмических изменений и их отличия от лейкомоидных».

Клинико-гематологическое выражение разбираемых реакций до некоторой степени определяется силой антигенного раздражения: в случаях сильного антигенного раздра-

жения преобладают реакции альтерации, распада клеток, в случаях более слабого антигенного воздействия чаще наблюдаются реакции пролиферации с повышенной продукцией клеток. Проллиферативное состояние может возникнуть также и как вторая стадия обратимого цитолитического процесса. Можно полагать, что в тех случаях, в которых пролиферация бывает чрезмерной и не подвергается обратному развитию, создаются условия для перерастания лейкоэмбрионального состояния в истинный лейкоэмбриональный лейкоз. На способность некоторых форм реактивных ретикулозов, в частности апластических, трансформироваться в истинные лейкозы указывали Ф. С. Рубинштейн (1936), Н. А. Сенкевич и В. И. Федорова (1957), М. С. Лаптева-Попова (1958), Н. А. Краевский с сотрудниками (1959), М. С. Дульцин с сотрудниками (1960), Adams (1951), Bassen с сотрудниками (1952), Widow (1957) и др.

В заключение отметим, что изложенные соображения о некоторых звеньях патогенетических механизмов при ретикулозах с позиций их реактивной природы во многом требуют дальнейших уточнений.

Лечение подобных поражений кроветворной системы то же, что и лекарственной непереносимости. Оно заключается в отмене подозреваемых в плохой переносимости лекарств, разумном ограничении других медикаментов и применении глюкокортикоидов, а также цитостатических средств в отдельных далеко зашедших случаях.

Глава V

ПРОГНОЗ И ОСНОВНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Среди практических врачей распространено мнение, что лекарственная болезнь всегда имеет кратковременное острое течение и заканчивается полным выздоровлением. Смерть от лекарственной непереносимости признается казуистически редкой.

Между тем, как показывает анализ наших наблюдений и литературных данных, при лекарственной непереносимости, как при любой другой болезни, можно различить, помимо исходов в полное выздоровление после острых или более затяжных ее форм, переход в подострое, нередко по существу хроническое течение и смерть. К больным с хроническими формами нами отнесены больные с рецидивирующими, иногда непрерывно, синдромами лекарственной непереносимости, развивающимися под влиянием того же самого препарата или в порядке парааллергии к другим медикаментам. Кроме того, можно было выделить формы хронической лекарственной болезни, рецидивирующие как бы спонтанно, без особых видимых причин. О возможности подобных спонтанных рецидивов идиосинкразии к хинину и новарсеполу сообщалось и в прошлом (Б. Я. Каплун, 1931).

Cairella и Cordelli (1965) приводят следующие сводные данные о летальности при различных видах аллергических реакций, вызванных антибиотиками. Из 809 больных с анафилактическим шоком 74 умерли (в 72 случаях анафилактический шок возник после введения пенициллина). Из 38 больных с ангионевротическими отеками умерло 5. Из 46 больных с медикаментозными гематологическими дисक्रазиями умерло 27.

Данные об исходах лекарственной непереносимости у 300 наших больных приведены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, выздоровление является наиболее частым, но не единственно возможным исходом различных форм лекарственной непереносимости.

ТАБЛИЦА 3

Исходы лекарственной непереносимости у 300 больных

Течение болезни	Исход					
	выздоровление		хроническое течение		смерть	
	число больных	%	число больных	%	число больных	%
Острое	213	71	15	5	12	4
Затяжное	29	9,7	21	7	10	3,2
Всего . . .	242	80,67	36	12	22	7,3

Врач должен обеспечить все условия для полного выздоровления больного от лекарственной, по существу патогенной, болезни.

Выздоровление

Полное исчезновение признаков непереносимости — наиболее естественный исход лекарственной болезни. Действительно, у 242 (80, 67%) из 300 наших больных все патологические синдромы исчезли полностью, не оставив видимого следа.

Полное выздоровление обычно наступает в случаях легкого острого течения лекарственной непереносимости, особенно при однократном или кратковременном употреблении лекарства, а также при своевременной ранней отмене препарата в случаях более продолжительного его применения. Особенно быстро, нередко самим больным без специальных указаний врача, прекращается лечение при остром ангионевротическом отеке, крапивнице, в легких случаях анафилактического шока, при правильно оцененном приступе бронхиальной астмы. Клиническое проявление этих состояний и их непосредственная связь с приемом медикамента бывают настолько впечатляющими, что ни у врача, ни у больного не возникает сомнений в необходимости прекращения проводимого лечения. В подобных случаях уже одной этой меры бывает достаточно, чтобы признаки аллергии полностью исчезли, нередко так же быстро, как появились.

Но и более тяжелые или затянувшиеся формы лекарственной болезни могут закончиться полным выздоровлением. Так, Bloom (1942) сообщил о выздоровлении больного, у которого были распространенное буллезное поражение кожи и слизистых оболочек, лихорадка до $41,1^{\circ}$ и общее тяжелое, почти агональное, состояние. У одной из наших больных 39 лет с распространенным эксфолиативным дерматитом, изъевным стоматитом, десквамативным кольпитом, ангионевротическими отеками и поражением печени, возникшими вследствие аллергии к сульфаниламидам, пенициллину и бутадиону, все явления исчезли через 5 месяцев. В течение последующих 2 лет больная чувствовала себя хорошо, рецидивов аллергии не было.

Главным условием благоприятного течения лекарственной аллергии в подобных случаях также является прекращение дальнейшего поступления лекарства-антигена, т. е. прекращение употребления подозреваемого в плохой переносимости медикамента. У большинства больных быстро наступает выздоровление или заметное прогрессирующее улучшение. Следовательно, своевременная, ранняя диагностика лекарственной аллергии в этих случаях является одним из важных условий полного выздоровления.

Продолжающееся введение лекарства приводит к дальнейшему развитию аллергии, а при особо упорном лечении и к появлению более тяжелых, необратимых изменений.

В отдельных редких случаях продолжение лечения лекарством-антигеном может приводить к десенсибилизации больных.

Все патологические проявления лекарственной болезни в большинстве случаев полностью обратимы. Особенно отчетливо это видно на примерах ангионевротического отека, гематологических синдромов, некоторых случаев анафилактического шока и т. д. Более редко при лекарственной аллергии тяжелого, затяжного или рецидивирующего течения могут возникать и необратимые, чаще всего морфологические изменения, создающие предпосылки для дальнейшего развития их как самостоятельного заболевания.

В случаях выздоровления от подобных тяжелых форм лекарственной непереносимости у больных могут оставаться рубцовые изменения, например на коже или слизистых оболочках (Patnaik и Agrawal, 1962), а также склеротические изменения в сосудах при васкулитах. При патолого-анатомическом исследовании погибших от рецидивирующей лекарственной непереносимости наряду с острыми

деструктивными изменениями, например в сосудах, обычно обнаруживаются и более старые, склеротические, как это отмечено и нами. При этом морфология лекарственной непереносимости сближается с морфологией коллагенозов еще больше.

Полная ликвидация признаков лекарственной болезни не означает, однако, исчезновения повышенной чувствительности к медикаменту, которая обычно сохраняется у больных в течение многих лет, иногда всей жизни, и создает предпосылки для рецидивов лекарственной аллергии.

Хроническое течение

Стойкая сенсибилизация к медикаменту обычно служит почвой для появления рецидивов лекарственной непереносимости, по существу для перехода болезни в хроническое течение. Типичным примером такого течения лекарственной болезни являются фиксированные эритемы (Tolmach и Frank, 1949; Прорвич, 1952), бронхиальная астма и рецидивирующие агранулоцитозы (Н. В. Беляева, 1953). Помимо того, о переходе болезни в хроническое течение можно, очевидно, говорить в тех случаях, когда возникают необратимые изменения, клинически выражающиеся в виде остаточных явлений после затяжного течения лекарственной аллергии, чаще всего с поражением одного какого-либо органа (лекарственный нефрит, кардит, гепатит и т. д.).

Лекарственную непереносимость хронического течения мы выделили у 36 (12%) наших больных. Чаще всего хронически протекали бронхиальная астма, агранулоцитоз, эритродермия, а также нефрит и артрит. В более редких случаях хронически рецидивирующая лекарственная аллергия выражалась клинически различными при каждом рецидиве синдромами. Например, у 1 больной, бесконтрольно применявшей антибиотики и сульфаниламиды, за 10—12 лет возникали отек Квинке 5 раз, геморрагический диатез 1 раз, эритродермия 1 раз, эозинофильный инфильтрат легких 3 раза, анафилактический шок 1 раз и т. д.

Обычно чем тяжелее и продолжительнее течение лекарственной аллергии, тем больше опасность перехода заболевания в хроническое течение. Однако период реконвалесценции даже от острых протекающих циклически форм лекарственной непереносимости может затягиваться надолго. В отдельных случаях заболевание приобретало упорно

рецидивирующее течение с поражением внутренних органов даже в условиях устранения контакта с препаратом-антигеном, как это было в следующем случае.

Больная А., 60 лет, медицинская сестра психиатрической больницы, в прошлом ничем не болела, кроме перенесенной в молодости тяжелой экземы.

В 1955 г. (54 лет) впервые приступила к работе с аминазином. С того же времени появилась довольно стойкая зудящая эритема лица, исчезающая в периоды отпусков. В 1958 г., помимо эритемы, периодически стала возникать отечность лица, также исчезающая в периоды, когда не было контакта с аминазином. Больная была устранена от работы с препаратом. Состояние ее стало удовлетворительным, однако периодически возникали рецидивы аллергических синдромов в связи с тем, что она иногда заходила в процедурную и помогала при проведении инъекций аминазина; при этом капли препарата попадали больной на кожу, чему она не придавала значения. В октябре 1960 г. после одного из подобных случаев остро появились распространенная эритема по всему телу и лейкоцитоз. Больная была помещена в дерматологическое отделение, где под влиянием индифферентного лечения кожные изменения прошли.

Для уточнения связи заболевания с применением аминазина была проведена кожная аппликационная проба: через 2 часа после наложения компресса с 2,5% раствором аминазина на участок 2 см² возникла резкая эритема всего кожного покрова, не поддававшаяся в последующем никакой терапии. С того же времени установился стойкий лейкоцитоз с лимфоцитозом и увеличались лимфатические узлы в левой подмышечной впадине. Заподозрен лимфолейкоз с эритродермией. Для уточнения диагноза больная госпитализирована в клинику.

При поступлении состояние удовлетворительное, питание повышено: вес 79 кг при росте 152 см. Кожа гиперемирована, суха, шелушится, особенно на лице и конечностях. Паховые, подчелюстные и один подмышечный лимфатические узлы несколько увеличены, остальные не пальпируются. В легких признаки умеренной эмфиземы. Пульс 78 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 140/80 мм. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает за край реберной дуги, размеры ее по Курлову 12/3—10—8 см. Селезенка не пальпируется, длинник ее 8 см. Мочеполовая и нервная системы без особенностей.

Картина крови: Hb 12,4% (74 ед.), эр. 4 040 000, л. 17 350, э. 5%, п. 6,5%, с. 15,5%, лимф. 72%, мон. 1%; цветной показатель 0,92; РОЭ 6 мм в час. Состав сыворотки крови без особых отклонений.

В пунктате костный мозг клеточный, соотношение лейкоцитов и эритроцитов нормальное, в миелобластическом ростке значительно уменьшено количество зрелых форм — палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов — и увеличено количество миелобластов. Нарушений созревания в эритробластическом ростке не отмечено. Несколько увеличено количество недифференцированных клеток — ретикулярных и гемоцитобластов, а также плазмочитов и моноцитов.

Пунктат пахового лимфатического узла содержал много клеток, основную массу которых составляли лимфоидные элементы раз-

ной степени зрелости, а также значительное количество лимфоцитических клеток и макрофагов. В биопсированном участке кожи отмечены явления акантоза, в дерме — круглоклеточные, местами очень компактные инфильтраты.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выявило умеренную эмфизему легких с уплотнением их корней и удельно-взвешивательной подвижностью диафрагмы, умеренное расширение аорты в восходящем отделе.

Реакция преципитации в геле сыворотки с аминазином была резко положительной.

Появление признаков непереносимости аминазина в виде дерматита на лице за 5 лет до настоящего обострения процесса и связанных с ним изменений в крови, а также отсутствие в костном мозгу признаков, характерных для лимфолейкоза, позволяли сделать заключение о том, что в основе заболевания, в том числе изменений в крови, у данной больной лежит лекарственная аллергия. Диагноз подтверждался положительными показателями реакции преципитации и кожной пробы.

Клинический диагноз: непереносимость аминазина — аминазиновый дерматит с лимфатической реакцией крови, нарушение жирового обмена, начальный атеросклероз, экзема в прошлом.

В дальнейшем заболевание протекало волнообразно с ремиссиями, достигавшимися в основном применением все возрастающих доз стероидных гормонов, и рецидивами, причина которых не всегда была очевидна (не исключался продолжающийся контакт с аминазином, так как больной в отделении, а первое время и в палате, где лежала больная, применялся этот препарат). При каждом рецидиве заболевания в процесс вовлекались все новые группы лимфатических узлов, а в дальнейшем начала пальпироваться и умеренно увеличенная селезенка. В крови констатировался стойкий лейкоцитоз (15 000—20 000) и лимфоцитоз (40—60%).

Обращало на себя внимание то, что не только в периоды ремиссий, но и во время рецидивов состояние больной оставалось хорошим: сохранялся аппетит, температура была стойко нормальной, сон не нарушался, настроение было бодрим. Состояние больной изменилось лишь на короткий период в связи с образованием абсцесса на месте инъекций кортизона в области правой ягодицы. Возникшие при этом лихорадка, обострение кожного процесса и отек лица быстро исчезли после эвакуации гноя с введением в полость абсцесса антибиотиков. В то же время вследствие, по-видимому, известного неспецифического воздействия гнойно-воспалительного очага наступила ремиссия кожного процесса со значительным уменьшением гиперемии и почти полным прекращением зуда. Примененные вслед за этим преднизолон и резохин хорошо переносились больной и способствовали улучшению ее состояния, хотя состав крови при этом существенно не изменился.

В последующие годы больная наблюдалась в различных лечебных учреждениях, где ее заболевание отождествлялось то с лимфатической лейкемией, то с непереносимостью лекарств.

Таким образом, у больной с измененной, по-видимому, реактивностью организма (инволюционный период, нарушение жирового обмена, экзема в прошлом) в результате профессионального контакта с аминазином развивалась тя-

желая рецидивирующая кожная реакция. Применение амиазиа для кожной аппликационной пробы (в избыточной для этих целей концентрации) спровоцировало обострение процесса с развитием лейкомоидной реакции крови, лимфаденопатии и гепатоспленального синдрома. Последние обстоятельства служили основанием для особенно тщательного исключения хронического лимфолейкоза. Непосредственная связь между возникновением процесса и его рецидивов и контактированием с амиазином, положительная реакция преципитации в геле сыворотки крови и амиазиа, резко положительный кожный тест и эффективность применения глюкокортикоидов и некоторых других десенсибилизирующих средств подтверждали важную роль медикаментозно-аллергических реакций в происхождении всего заболевания. Хроническому течению процесса, вероятно, способствовали длительные повторные контакты с плохо переносимым препаратом, несбалансированные нарушения в эндокринной системе и наличие аллергического заболевания в прошлом. С момента постановки кожной пробы, спровоцировавшей наиболее тяжелое обострение процесса, заболевание приняло торпидное течение: эритродермия уступала лишь большим дозам глюкокортикоидов, изменения в крови оставались стойкими.

Рецидивы лекарственной болезни обычно вызываются приемом тех же самых лекарств, реже — применением других лекарств и еще более редко возникают спонтанно. Подобное «спонтанное» возникновение рецидивов отмечается обычно в случаях перехода лекарственной непереносимости в системное заболевание. Однако можно думать, что «беспричинность» возникновения рецидивов лекарственной аллергии у некоторых больных только видимая, так как, с одной стороны, некоторые лекарства, например антибиотики, в настоящее время могут попадать в организм даже без ведома больных вследствие их широкого применения в сельском хозяйстве и пищевой промышленности, с другой стороны, рецидивы могут быть обусловлены факторами аутоенсибилизации, нередко возникающей, как известно, вслед за лекарственной непереносимостью.

Причины смерти больных

Как уже было сказано, лекарственную непереносимость принято считать нетяжелым осложнением активной терапии. В общем правильно полагать, что применяющиеся для

лечения препараты не должны вызывать смерти. И действительно, лекарственная болезнь лишь редко является непосредственной причиной смерти. По сравнению с общим количеством леченных данным препаратом больных число умерших бывает «астрономически» мало и им можно пренебрегать. В то же время летальность от лекарственной болезни достаточно высокая (6,67%, по нашим данным). В последнее время в связи с увеличением частоты и тяжести течения лекарственной аллергии показатель смертности от нее имеет тенденцию к увеличению.

Из 300 наших больных умерло 39, из них 22 по причинам, не объясняющимся течением основной болезни. Кроме того, мы проанализировали литературные данные о причинах смерти 78 больных, наблюдавшихся отечественными авторами.

Непосредственные причины смерти этих больных были различны и обуславливались поражением сердечно-сосудистой системы, почек, легких, мозга и др. Сводные данные о причинах смерти больных приведены в табл. 4.

ТАБЛИЦА 4

Причины смерти больных лекарственной болезнью

Причина смерти (основной синдром лекарственной болезни)	Число случаев	
	собственные наблюдения	сводные литературные данные
Анафилактический шок	3	10
Апластическая анемия	2	—
Агранулоцитоз	4	15
Дерматиты	1	15
Геморрагический энцефалит	2	31
Серозный миокардит	2	2
Васкулиты с некрозами легких, кишечника, гангрой стоп и др.	3	4
Ангионевротический отек	2	—
Дерматомиозит	1	—
Амилоидоз	1	—
Ретикулоз	1	—
Острая желтая атрофия печени	—	1
Всего . . .	22	78

Анатомические изменения, выявленные у погибших, сводились к признакам аллергической альтерации тканей в ви-

де распространенного васкулита с фибриноидными некрозами в стенках сосудов, гранулематоза и ретикулярно-плазматической инфильтрации с содержанием большого количества эозинофилов и некрозов тканей. Степень и глубина этих изменений очень варьировали от случая к случаю в зависимости от продолжительности существования лекарственной аллергии.

При лекарственной болезни в случаях ранней смерти, как это было у больных с анафилактическим шоком, отчасти ангионевротическим отеком, морфологически во многих органах отмечалось расширение мелких сосудов без особых изменений в их стенках. Согласно литературным данным, при внезапной молниеносной смерти в случаях анафилактического шока может вообще не быть никаких ни макро-, ни микроскопических изменений во внутренних органах, так как они не успевают развиться за такой короткий срок. Это дает право рассматривать механизм смерти в подобных случаях как рефлекторный.

В случаях смерти больных от замедленных аллергических реакций патологоанатомические находки бывают особенно значительными и касаются обычно поражения тех или иных, иногда одновременно многих жизненно важных органов: сердца в виде аллергического миокардита, легких в виде пневмонита, мозга в виде геморрагического энцефалита, желудочно-кишечного тракта в виде язвенно-некротического гастрита и колита, почек в виде подострого нефрита, костного мозга в виде его аплазии и т. п., как это отчетливо видно на следующем примере.

Больная Р., 20 лет, телеграфистка, поступила в стационар 30/XII 1965 г. с жалобами на головную боль, общую слабость, высокую температуру, сыпь по всему телу с незначительным зудом и боли в области правой ягодицы.

Аллергических заболеваний в семье больной не было. В детстве росла и развивалась правильно. Менструации с 14 лет. Замужем с 19 лет. Была одна беременность, закончившаяся нормальными родами 4½ месяца назад. Из перенесенных заболеваний отмечает корь, паротит, ветряную оспу, частые ангины, 4 рецидива крапивницы, в том числе после применения пенициллина. В 13 лет произведена тонзиллэктомия. Трудовую деятельность начала с 18 лет.

Около 2 недель назад в связи с предполагавшимся обострением хронического аднексита было начато лечение глюконатом кальция внутримышечно. После первой же инъекции на месте введения, в области правой ягодицы, появились боли, температура на короткое время повысилась до 39°, а затем постоянно была субфебрильной. Ухудшение состояния было расценено как проявление основного заболевания и лечение глюконатом кальция продолжено: больная

получила еще 3 инъекции препарата в левую ягодицу через день. При этом состояние ее продолжало ухудшаться: температура постепенно повысилась до 38°, в области первой инъекции усилились боли, появился и стал увеличиваться инфильтрат. Ввиду подозрения на абсцесс ягодицы было начато лечение пенициллином по 250 000 ЕД внутримышечно дважды в день. После первой же инъекции антибиотика состояние больной резко ухудшилось: температура повысилась до 39°, появились отек лица и рук, гиперемия кожи и высыпания по всему телу, умеренный зуд. Тем не менее была сделана еще одна инъекция пенициллина. Состояние больной продолжало прогрессивно ухудшаться: температура повысилась до 40,3°, увеличился отек и гиперемия лица, развился гнойный конъюнктивит. Подозревался сепсис в связи с абсцессом правой ягодичной области, ввиду чего больная была госпитализирована в гнойное хирургическое отделение.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура 40,3°. Больная в сознании, но очень вялая. Лицо, особенно веки, резко отечно и гиперемировано; по ресничному краю век отмечаются мокнущие высыпания, гнойные корочки. Слизистая оболочка рта и языка малинового цвета. Кожа гиперемирована. По всему телу имеются сыпь пятнисто-папулезного характера, единичные расчесы. Лимфатические узлы не пальпируются. Костно-мышечная система не изменена. Легкие и сердце без видимой патологии (рентгенологическое исследование грудной клетки не проводилось из-за тяжести состояния больной). Тахикардии (пульс 120 в минуту). Артериальное давление 120/75 мм. Живот мягкий, перитонеальных явлений нет. Стул учащен, жидкий. Печень и селезенка не пальпируются. Дизурии нет. Со стороны нервной системы менингеальных симптомов и признаков локальных нарушений нет.

Картина крови: Нб 10,2 г%, л. 10 200, э. 0, ю. 3%, п. 61%, с. 32%. Лимф. 3%, моно. 1%; РОЭ 33 мм в час.

Моча: удельный вес 1033, белок 0,033%; в осадке эпителиальные клетки в умеренном количестве, лейкоциты 4-6, эритроциты свежие 1-3, цилиндры гиалиновые 2-3 в поле зрения.

Местные изменения: в области правой ягодицы слегка болезненный инфильтрат размером 10×8 см, флюктуации не отмечено. 31/XII произведена пункция инфильтрата: гноя не обнаружено.

Клинический диагноз: инфильтрат правой ягодицы после инъекции медикаментов; аллергическая реакция на пенициллин.

Больную лечили антигистаминными (супрастин, димедрол) и десенсибилизирующими средствами (хлористый кальций, преднизолон), парентеральным введением жидкости (ежедневно 300-500 мл 5% раствора глюкозы или физиологического раствора хлористого натрия), а также витамином В₁, кофеином и кордиамином. Был исключен контакт с антибиотиками.

Несмотря на все принимавшиеся меры, состояние больной продолжало ухудшаться: температура оставалась высокой (40,6-40,8°), появились спутанность сознания, бред, редкая рвота, непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Артериальное давление понизилось до 90/60 мм. Тоны сердца стали приглушенными, держалась тахикардия (пульс 120 в минуту). Появились отеки на пояснице и спине. Утром 2/1 1966 г. больная скончалась.

При вскрытии отмечены одутловатость лица, сухость, пергаментная плотность и шелушение кожных покровов век, скуловых об-

ластей, подбородка и правой щеки. На разгибательных поверхностях локтевых суставов, передне-медиальных поверхностях бедер и на боковых стенках живота обнаружены точечные высыпания синюшного цвета, отдельные из которых возвышались над поверхностью кожи в виде остроконечных папул. Отмечены резкий отек мягких тканей спины, гиперемия и отек мозга, под висцеральной плевры множество мелкоточечных кровоизлияний. Мышца сердца



Рис. 36. Кожа. Явления акантоза и гиперкератоза, резкое полнокровие вплоть до картины стаза.

дрябловатая, тусклая, пестрого вида: на бледном серовато-коричневом фоне видно множество синюшно-красноватых участков, диффузно рассеянных по всему миокарду. Слизистая оболочка желудка шагрелевая, грязно-серого цвета. В области задней стенки и малой кривизны желудка найдено множество мелких дефектов слизистой оболочки округлой и неправильной формы; дно дефектов серого цвета, края мягкие, без кровоизлияний. Слизистая оболочка тонкой и толстой кишок грязно-серого цвета. Толстая кишка заполнена жидким содержимым. Печень размером $26 \times 18 \times 16 \times 9$ см, дряблая, на разрезе желто-коричневого цвета, полнокровная, тусклая. Селезенка размером $13 \times 10 \times 5$ см, на разрезе зернистая. На синюшно-красном фоне ее отчетливо выступают серого цвета фолликулы. Соскоб незначительный. Почки полнокровны, поверхность и край их на разрезе выбухают. Кортикальный слой бледно-коричневого цвета, мозговой — с синюшным оттенком, без четкой границы. На слизистой оболочке доханок найдены мелкоточечные кровоизлияния.

В подкожной жировой клетчатке средостения обнаружены участки ткани, подозрительные на вилочковую железу.

В подкожной жировой клетчатке правой ягодицы имелся участок уплотнения желто-розового, местами красно-свиного цвета, тусклый, диаметром около 10 см. Участок располагался на границе с ягодичной мышцей. В центре его имелась полость диаметром около 3,5 см, выполненная жидким мутным содержимым (20 мл) без запаха. Стенки полости рыхлые, тусклые от наложения серо-желтого цвета. Границы полости довольно четкие, затеков в прилежащие ткани нет.

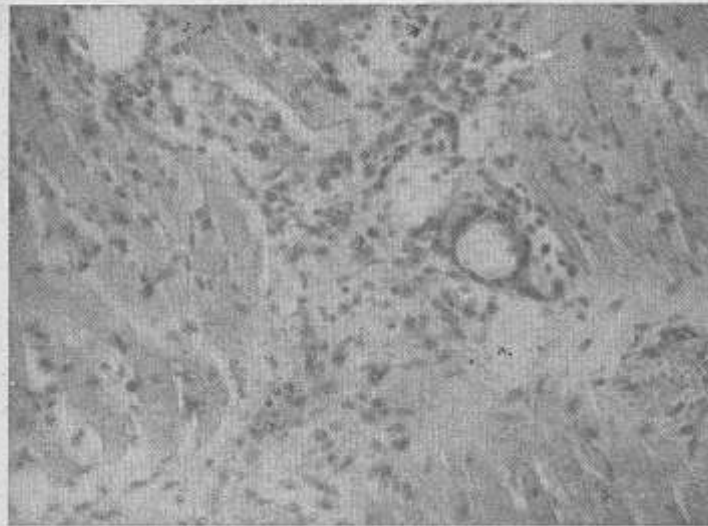


Рис. 37. Миокард. Воспалительный инфильтрат.

При посеве крови, взятой стерильно, роста микробов не получено. При микроскопическом исследовании найдены следующие изменения.

Кожа: в эпидермисе отек и умеренная пролиферация плоского эпителия; в дерме отек и очаговая воспалительная инфильтрация сосочкового и подсосочкового слоев, а также отдельных сосудов, проникающая во все слои их стенок и периваскулярно, просветы этих сосудов неразличимы (рис. 36).

Миокард: явления тусклого набухания и некроз отдельных мышечных волокон или групп их, в межклеточной ткани воспалительные инфильтраты, состоящие из круглых и плазматических клеток с примесью небольшого количества эозинофилов (рис. 37).

Почки: полнокровные сосудов стромы и капиллярных клубочков, явления тусклого набухания эпителия извитых канальцев с признаками некроза отдельных клеток или групп их (рис. 38).

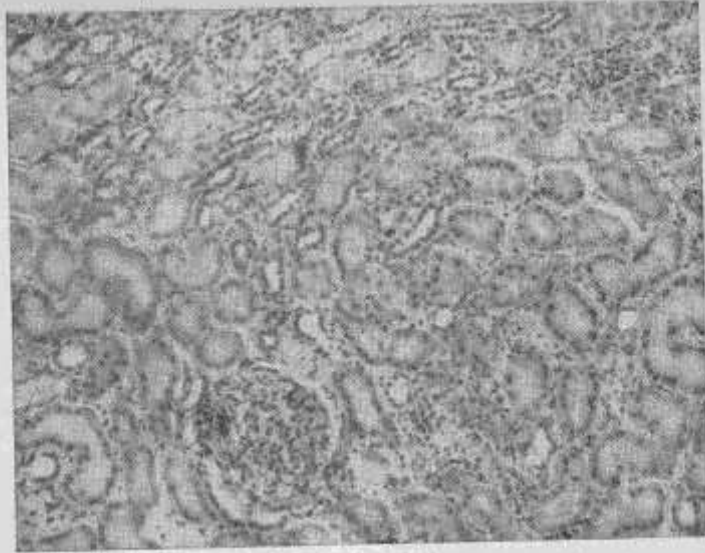


Рис. 38. Почка. Полнокровные сосуды стромы и клубочков, тусклое набухание эпителия канальцев.

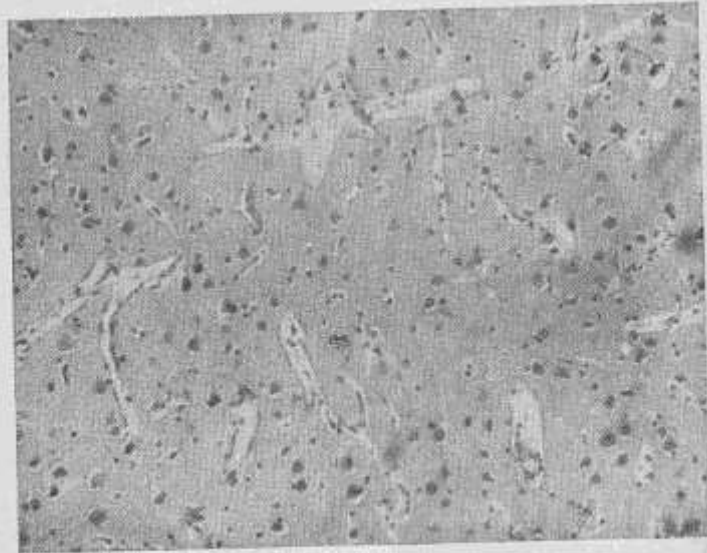


Рис. 39. Мозг. Резко выраженный отек вещества мозга.

Печень: тусклое набухание клеток паренхимы печени с очагами мелкокапельного ожирения их.

Мозг: полнокровие и выраженный периваскулярный отек ткани мозга (рис. 39).

На месте инфильтрата выявлен обширный асептический некроз подкожной жировой клетчатки в фазе организации, в составе инфильтрата имелось большое количество эозинофилов.

Патологоанатомический диагноз: подострый медикаментозный аллергический васкулит, очаговый дерматит, подострый интерстициальный миокардит, отек и полнокровие мозга, распространенные субплевральные точечные кровоизлияния, полнокровие почек, умеренная гиперплазия селезенки, асептический некроз подкожной жировой клетчатки в области правой ягодицы, дистрофия внутренних органов.

Заключение. У больной 20 лет, страдавшей рецидивирующей крапивницей, в том числе вследствие повышенной чувствительности к пенициллину, применение глюконата кальция в общепринятых дозах осложнилось возникновением асептического некроза подкожной жировой клетчатки (возможно, местная аллергическая реакция типа феномена Артюса).

Продолжение лечения плохо переносимым препаратом, а затем введение пенициллина, к которому больная была сенсibilизирована, вызвали тяжелое обострение аллергического процесса с развитием общей реакции и быстро прогрессирующим поражением внутренних органов, от которых больная скончалась.

На аутопсии выявлены типичные для аллергических поражений изменения в коже и внутренних органах. Морфологических признаков ошибочно предполагавшегося бактериального процесса не было выявлено. Также не найдено и каких-либо иных поражений, которые могли бы объяснить смерть больной.

Необратимые изменения в жизненно важных органах, приводящие больных к гибели, могут возникать как после длительного, многократного применения лекарств-антигенов, так и после одного- или двухразового введения их, как это видно и в приведенном примере.

При аллергическом поражении сосудов и тканей многих органов морфологическая картина бывает близка морфологии системных сосудистых заболеваний или точно соответствует ей. При преимущественном поражении лимфоидно-ретикулярной системы заболевание может морфологически приближаться к ретикулозам. В более редких случаях отмечена комбинация обоих типов морфологических изменений.

По распространенности морфологического процесса можно бывает отметить как диффузный тип с вовлечением в процесс многих органов, так и локализованный с поражением одного какого-либо органа, например, костного мозга при лекарственном агранулоцитозе.

Ни в одном из наблюдавшихся случаев мы не смогли отметить признаков прямого токсического действия медикаментов.

Глава VI

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Распознавание лекарственной непереносимости при характерном анамнезе и типичных клинических признаках болезни обычно не вызывает затруднений. Подтверждением диагноза в подобных случаях служит циклическое течение лекарственной непереносимости и довольно быстрое прекращение болезни по отмене плохо переносимого лекарства. Решающая роль в формулировании патологоанатомического диагноза лекарственной болезни принадлежит клиницисту, который, помимо морфологических данных, располагает сведениями об особенностях течения заболевания с неэффективностью или парадоксальной патогенностью обычных, например противомикробных, средств, лихорадке, артралгиях, нестойких кожных, ангионевротических и других поражениях, имеющих весьма большое диагностическое значение в подобных случаях.

Наибольшие трудности, как это ни странно, представляет диагностика тяжелых форм лекарственной аллергии как с полисиндромными признаками, так и особенно при поражении одного какого-либо органа. Трудности эти особенно увеличиваются в случае сочетания аллергической реакции с проявлениями основного активного заболевания, за осложнения которого нередко и принимаются признаки лекарственной болезни. Для распознавания лекарственной непереносимости в подобных случаях самое главное помнить о возможности ее появления. При этом внимание врача должны привлекать все отклонения от обычного течения основного заболевания, особенно при проведении до того успешного лечения. В то же время не следует упускать из внимания даже нетипичные или стертые проявления малой лекарственной аллергии, выражающейся чувством стеснения в сердце, тахикардией, гипотонией, субфебрилитетом, лейкопенией и пр. Надо помнить о частоте неинфекционных лихорадок и любых других неспецифических реакций, распространенность которых с введением во врачебную

практику кортикостероидных гормонов стала очевидной. При этом только внимательный клинический анализ проявлений любых, в том числе инфекционных, болезней позволяет делать правильные выводы в отношении природы вновь возникающих или задерживающихся в обратном развитии симптомов.

Необходимо иметь в виду, что по существу любой синдром, как бы он ни казался поначалу типичным и классическим, может иметь неспецифическую природу. Так, Patnaik и Agrawal (1963) сообщили о больном 26 лет, у которого даже такие поражения, как онихомадезис, кератолитические высыпания, симблефарон и псевдоконъюнктивальные кисты, были поздними проявлениями пенициллиновой аллергии. В то же время некоторые клинические проявления лекарственной непереносимости почти патогномичны, например повторное совпадение крапивницы или ангионевротического отека с приемом одного и того же препарата, внезапная смерть больного после парентерального введения обычной дозы лекарств, прекращение лихорадки и других проявлений болезни в случае отмены препарата. Последнее нередко применяется как своего рода проба *ex juvantibus*. Использование в этом смысле дополнительного назначения десенсибилизирующих средств даже при положительных результатах менее убедительно, так как эти средства, как теперь хорошо известно, подавляют признаки и инфекционной аллергии. Провокационные тесты, как уже упоминалось, ненадежны и небезвредны для больного. Поэтому до последнего времени наиболее признанным для решения вопроса о лекарственной непереносимости является метод клинического анализа.

Лекарственную болезнь прежде всего следует отличать от собственно токсического действия лекарств и инфекционно-септических осложнений или заболеваний.

Токсикоз и лекарственная болезнь

Токсическое действие на живой организм обычно является одним из главных препятствий, ограничивающих употребление тех или иных химических веществ в качестве лечебных средств. К лекарствам относятся химические вещества, применяющиеся в строго определенных дозах для лечения болезней человека. Патогенное токсическое действие лекарств на организм зависит от разовой или общей дозы препарата. Все применяющиеся в качестве лекарств хи-

мические вещества малотоксичны, так как лечебная доза их во много раз меньше повреждающей. Токсическое действие лекарств до некоторой степени можно заранее предвидеть, если учесть дозу применяющегося лекарства. Лишь в отдельных случаях, например при нарушении деятельности органов выделения или при способности лекарств к кумуляции, когда препарат постепенно накапливается в организме, интоксикация может быть и неожиданной.

Токсическое действие лекарств может быть местным или общим. Так, примером местного токсического (раздражающего) действия являются болезненные синдромы, возникающие при эндолумбальном введении антибиотиков.

Резорбтивное токсическое действие клинически проявляется, как правило, усилением фармакологического эффекта лекарства. Обычно симптоматология интоксикации тем или иным медикаментом обладает выраженными индивидуальными чертами, зависящими от элективного действия каждого препарата на определенные ткани организма. Так, например, клиническая картина интоксикации соединениями ртути складывается из признаков избирательного поражения тканей в месте введения препарата, обычно ротовой полости, в виде стоматитов, эзофагитов, гастритов и в местах выведения в виде дифтеритического колита и некротического нефроза. В клинике интоксикации органическим веществом ведущее место занимают признаки поражения центральной нервной системы и т. д. Клиническая картина токсического действия каждого медикамента обычно бывает известна до его применения в доклинический период его применения.

Аллергическое действие лекарств до известной степени антагонистично токсическому, так как клинически оно выражается довольно стандартными признаками, общими для всех лекарств (сыпь, лихорадка, артралгии, ангионевротический отек, анафилактический шок и т. д.). Основные принципиальные различия токсического и аллергического действия лекарств представлены в табл. 5.

Несмотря на довольно четкое схематическое разделение этих побочных действий лекарств, в практической работе в каждом отдельном случае не всегда легко определенно отнести симптомы к аллергическим или токсическим (токсическая кома — анафилактический шок, токсический некротический нефроз — лекарственный аллергический васкулит почек и т. д.), тем более что в некоторых редких случаях токсические и аллергические проявления могут комбини-

ТАБЛИЦА 5

**Схема отличительных признаков лекарственной болезни
и лекарственного отравления (по Е. М. Тарееву)**

	<i>Лекарственная болезнь</i>	<i>Лекарственное отравление</i>
Характеристика процесса	Неспецифический клинический синдром, общий для всех лекарств	Специфический клинический синдром, резко различающийся при различных лекарствах
Зависимость между дозой медикамента и тяжестью течения процесса	Несоответствие дозы (разрешающей) препарата тяжести синдрома, редкое неожиданное осложнение	Соответствие дозы (или концентрации в организме) лекарства степени отравления
Значение повторности приемов лекарств	Может развиваться при повторных приемах ранее хорошо переносимого препарата	Независимость от повторности введения, в дальнейшем скорее ослабление действия (привыкание)
Иммунологические особенности	В организме образуются антитела, выявляемые реакциями — антитело; явления возбуждения высокой специфичности к инфекционному	Антитела не вырабатываются
Роль экспериментального моделирования	Экспериментально не вызывается или воспроизводится частично после тщательной подготовки животных	Четко воспроизводится в эксперименте в точном соответствии с дозой лекарства
Предрасполагающие факторы	Аллергические состояния в прошлом	Выделительная недостаточность
Лечение	Антигистаминные препараты, кортикостероиды и другие противоиммунные средства	Антидоты, вымывание, кортикостероидные гормоны
Профилактика	Ограничение необоснованного приема лекарства	Тщательный учет количества принятого лекарства

роваться между собой. Однако нам представляется нецелесообразным слишком широкое применение некоторыми авторами термина «токсико-аллергические реакции», так как в современной медицине наметились основные принципы разграничения токсических и аллергических состояний.

Диагноз лекарственной интоксикации до некоторой степени может быть подтвержден лабораторным выявлением повышенного количества препарата в крови или экскрементах, например содержания ртути свыше 0,02 мг/л или наличия кристаллов сульфаниламидов в моче. Лабораторная диагностика отравления обычно возможна только в период острых клинических проявлений интоксикации, связанных с циркуляцией лекарства в крови.

Диагноз лекарственной аллергии подтверждается выявлением в крови больного антител к данному препарату, а позднее кожными и другими тестами. С помощью этих проб диагноз лекарственной аллергии может быть поставлен и ретроспективно, что важно для дальнейшего правильного ведения больного или, в редких случаях, имеет существенное судебно-экспертное значение.

Перенесенная больным интоксикация вследствие передозировки медикамента обычно не является препятствием для последующего применения лекарства в правильно выбранной дозе. Легкие проявления лекарственной аллергии считаются относительным, а тяжелые — абсолютным противопоказанием к последующему употреблению данного медикамента.

Лекарственные интоксикации допускают применение как своего рода этиотропной (антидотной), так и патогенетической терапии. При лекарственных интоксикациях использование специфических антитоксических средств может быть успешным даже в далеко зашедших случаях. При лекарственной аллергии этиотропное лечение принципиально имеет меньшее значение, поскольку клинические проявления ее могут развиваться в тот период, когда медикамента в организме уже нет. К тому же избыточное, недостаточно обоснованное медикаментозное лечение при лекарственной аллергии может быть нагрузочным, а иногда и роковым для больного. Тем большее значение в этих случаях приобретает правильно построенная патогенетическая терапия с применением неспецифических десенсибилизирующих, антигистаминных и антииммунных средств в острые и подострые периоды болезни, а также переключающих и

специфических десенсибилизирующих средств в межклинических периоды лекарственной аллергии. С этой точки зрения заслуживает внимания упоминающаяся в литературе стихийно возникшая методика осторожной десенсибилизации с применением лекарства-антигена в постепенно возрастающих дозах начиная от ничтожно малых его количеств. Уже в конце прошлого столетия сообщалось о случаях успешного лечения малярии у больных с идиосинкразией к хинину при применении последнего начиная с малых доз. В наше время эта методика используется для десенсибилизации рабочих, занятых в производстве лекарств. Однако и в этих условиях не исключено развитие тяжелой аллергии при применении первых, «гомеопатических» доз.

Лекарственная аллергия и инфекционные заболевания

В формировании клинической картины лекарственной непереносимости решающее значение имеют проявления аллергических реакций. Аллергический аккомпанимент той или иной степени свойствен обычно большинству инфекционных заболеваний. Как известно, специфическая диагностика многих инфекционных заболеваний, помимо выявления возбудителя, основывается именно на наличии высокой специфической чувствительности организма больного к инфекционному агенту.

Роль инфекции при аллергии разнообразна. Так, инфекционные заболевания являются источником сенсibilизации организма к специфическому возбудителю. Важное значение аллергических процессов в клинике инфекционных заболеваний подтверждено специальными исследованиями ряда авторов, например при детских инфекциях исследованиями А. А. Колтышина (1938—1943), при затяжном бактериальном эндокардите — Н. Д. Стражеско (1938), при туберкулезе — А. И. Струкова (1948).

Кроме того, инфекционные заболевания могут быть источником изменения чувствительности организма не только к возбудителю, но и к самым разнообразным другим, по отношению к основному фактору сенсibilизации неспецифическим аллергенам (Mogo и Köller, 1935; Urbach, 1935, и др.), в том числе к медикаментам. По-видимому, значительная часть реакций непереносимости лекарств именно в периоды реконвалесценции отчасти объясняется этим фактором. К тому же при наличии лекарственной сенсibilизации

защиты вторичная инфекция может служить «пусковым» фактором.

Наконец, инфекционные повреждения кожи и слизистых оболочек, особенно желудочно-кишечного тракта, увеличивают возможность проникновения в ткани организма аллергенов, в особенности лекарственных, попадающих непосредственно на эти участки; этим создаются дополнительные предпосылки для сенсibilизации организма. Таким путем могут возникнуть не только местные, но и резорбтивные реакции.

С другой стороны, лекарственная аллергия также оказывает влияние на течение инфекций. Как показали специальные исследования, при ряде инфекционных заболеваний (туберкулез, дизентерия, брюшной тиф и др.) даже в легких своих проявлениях лекарственная непереносимость — небезразличное для организма осложнение. Лекарственная аллергия усугубляет течение этих болезней, удлиняет сроки выздоровления, способствует появлению рецидивов заболевания и в отдельных случаях является непосредственной причиной смерти больных.

Особое значение лекарственная болезнь приобретает при таких инфекциях, для которых пока нет специфического лечения. В подобных случаях более тяжелое их течение или появление рецидивов может вести к переходу острой формы в хроническую необратимую.

Для выяснения влияния лекарственной аллергии на течение инфекционного процесса мы рассмотрели группу из 127 больных болезнью Боткина. Среди них женщин было 62, мужчин — 65. Возраст больных от 15 до 72 лет.

Признаки лекарственной непереносимости были выявлены у 16 (12,6%) из 127 больных. Все случаи лекарственной непереносимости приходились на группу больных острой формой болезни Боткина, что едва ли случайно; и по литературным данным известно, что наиболее часто лекарственная непереносимость возникает в период выздоровления от острых инфекционных заболеваний. К тому же больным болезнью Боткина свойственна значительная аллергическая настроенность.

Проявления лекарственной непереносимости, как правило, отражались на течение болезни Боткина, придавая ей более продолжительный и тяжелый характер. Так, средний койко-день у больных острой формой болезни Боткина, не имевших побочных явлений, вызванных лекарствами, составлял 32,6. В группе аналогичных больных с лекарст-

венной непереносимостью средний койко-день равнялся 43,8, превышая средний койко-день по всему отделению (34,4) и приближаясь к среднему койко-дню тяжелобольных (49,2).

Лекарственная непереносимость у больных этой группы служила одной из наиболее частых причин более тяжелого течения болезни Боткина. Так, среди 34 больных со средней тяжестью течения болезни Боткина было 10 больных, т. е. $\frac{1}{3}$, у которых лечение было осложнено непереносимостью лекарств. У некоторых из них именно в период лекарственной болезни развивались признаки подострой дистрофии печени, явившейся причиной смерти у 1 больного.

Как оказалось, лекарственная непереносимость значительно отягощает течение инфекционного (и, можно полагать, не только инфекционного) заболевания. Действительно, трудно представить, что в сложно регулируемом организме могут независимо существовать два процесса — инфекционное заболевание и реактивная лекарственная аллергия. Наличие общих неспецифических патогенетических механизмов при этих двух состояниях приводит и к одинаковым клиническим проявлениям — лихорадке, высыпаниям, изменениям крови и пр., что нередко служит источником диагностических колебаний или ошибок.

У 57 из 300 больных лекарственная болезнь поначалу расценивалась как инфекционное заболевание. У 49 из них предполагалось то или иное определенное заболевание, у 8 характер ошибочно распознаваемого инфекционного процесса был неясен. Среди ошибочных диагнозов фигурировали диагнозы пневмонии у 10 больных, острых инфекционных заболеваний органов брюшной полости (аппендицит, острый гастроэнтерит, холецистит) у 5, контактных инфекций у 14, из них у 5 брюшного тифа, у 8 эпидемического гепатита и у 1 больного дифтерии. Ошибочной диагностики скарлатины или кори, несмотря на значительную частоту сыпей, имитирующих скарлатинозные или коревые, мы не встретили, возможно, в связи со сравнительно небольшим числом наблюдавшихся нами больных детей. У 6 больных ошибочно предполагался сепсис, у 7 лекарственная болезнь принималась за обострение местной инфекции (пагнотные раны, пиодермии, стоматиты и др.). Сюда же по существу можно отнести и ошибочные диагнозы ангины, которые в этих случаях являлись лишь местным отражением общего аллергического процесса (у 4 больных).

Поводом для распознавания воспаления легких у наших больных обычно служили высокая лихорадка, одышка и лейкоцитоз. При этом отсутствие местных физикальных признаков пневмонического фокуса объяснялось или ранним периодом болезни, или особым атипичным течением интерстициального воспаления. Основанием для такого диагноза нередко служила и перенесенная незадолго до того пневмония; тогда настоящее заболевание трактовалось как ее рецидив.

Острые воспалительные заболевания брюшной полости обычно предполагались у тех пациентов с лекарственной непереносимостью, у которых был налицо болевой абдоминальный синдром в сочетании с лихорадкой и лейкоцитозом. В зависимости от локализации болей в брюшной полости ставился диагноз холецистита, аппендицита и др.

Диагноз эпидемического гепатита обычно ставился при тех формах лекарственной болезни, которые протекали с диспепсическими нарушениями, зудом, гепатолиенальным синдромом и особенно желтухой. Подкреплением ошибочному в этих случаях диагнозу обычно служили анамнестические данные — беременность, проводившееся в недавнем прошлом лечение инъекциями, пребывание в стационаре.

Поводом для ошибочного распознавания брюшного тифа являлся гепатолиенальный синдром, сопровождающийся высокой лихорадкой и не очень обильной розеолезной и даже петехиальной сыпью. Неподтвердившийся диагноз дифтерии поставлен молодому больному с непереносимостью сульфаниламидов, выражавшейся в некротической ангине со значительным отеком шеи. При этом не был учтен анамнез, где имелись указания на непереносимость этих лекарств в прошлом.

Псевдодиагноз гриппа при лекарственной непереносимости широко известен. Обычно подобное предположение делается в случаях аллергии, протекающей с медикаментозным катаральным ринитом или конъюнктивитом. Сходство обоих состояний настолько велико, что в литературе укоренились такие термины, как «сульфаниламидный грипп», «йодный грипп» и т. п. В настоящее время, когда в период эпидемий встречаются случаи гриппа, протекающего и без катаральных явлений в верхних дыхательных путях, этот диагноз ошибочно ставят больным с лихорадкой неясной этиологии и головной болью без сыпи и других местных изменений, как это наблюдалось и нами в одном из случаев.

Диагноз сепсиса обычно ставился в случаях наиболее тяжелого, многосиндромного течения лекарственной непереносимости, когда наряду с лихорадкой неправильного типа, лейкоцитозом со значительным сдвигом, высыпаниями, особенно геморрагическими, имелись лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, поражение почек, а нередко и других внутренних органов. Отсутствие эффекта от лечения антибиотиками расценивалось в подобных случаях как проявление нечувствительности возбудителя процесса к применяющимся препаратам. Согласно литературным данным (Е. М. Тареев), за сепсис нередко принимают острый гемолиз, протекающий с катастрофическим падением количества гемоглобина, с лихорадкой и нейтрофильным лейкоцитозом, болями в брюшной полости, пояснице, изменениями в моче. В этих случаях существенными отличительными от сепсиса признаками являются гемоглинурия и гемолитическая, обычно быстро прогрессирующая желтуха.

У 7 больных с местноочаговыми изменениями, в том числе с асептическими послеоперационными ранами, лекарственная лихорадка неправильного типа трактовалась как следствие инфицирования раны, а появление некрозов ее краев при орошении пенициллином ошибочно расценивалось как результат особой вирулентности микроба. У одной из больных экссудативные буллезные высыпания при непереносимости пенициллина были приняты за пузырьчатку, в связи с чем лечение плохо переносимыми антибиотиками продолжалось; при этом лекарственная болезнь прогрессировала и послужила непосредственной причиной смерти.

С открытием инфекционной природы значительного числа лихорадочных заболеваний такие признаки, как лихорадка, лейкоцитоз, увеличение селезенки, ускорение РОЭ и некоторые другие, врачи стали связывать у многих больных почти исключительно с инфекцией. Более общие основы этих реакций, их нейро-гуморальные факторы были отодвинуты в клинической трактовке на второй план, практически почти забыты. Поэтому, как показывают литературные данные и наши наблюдения, нередко в трудных для диагностики случаях врач по этим признакам, основываясь только на общем клиническом впечатлении, ставит диагноз инфекционного процесса, иногда даже не совсем ясной природы, и проводит противинфекционное лечение, которое в таких случаях оказывается неэффективным, а иногда и усугубляет состояние больных. С подобным решением вопроса диагноза мы встретились у 8 больных. У всех боль-

ных этой группы основными заболеваниями, по поводу которых они находились под наблюдением, были неинфекционные процессы (атеросклероз, инфаркт миокарда), состояния после операций или инфекционные болезни в фазе ремиссии. Антибиотики назначались с целью профилактики возможных инфекционных осложнений (застойные пневмонии, обострения основных заболеваний, нагноение послеоперационных ран и пр.). Признаки лекарственной непереносимости в виде плохого самочувствия, лихорадки, лейкоцитоза и т. д. рассматривались у этих больных как проявление стертых форм осложнений. Реверсия диагноза обычно производилась лишь после более или менее длительного периода безуспешного массивного противомикробного лечения или при появлении других признаков лекарственной аллергии (отек Квинке, эозинофилия).

Значительные трудности в оценке состояния больного возникают нередко при сочетании лекарственной болезни с другими, инфекционными или неинфекционными, заболеваниями. В подобных случаях к правильному решению позволяет прийти только более или менее длительное наблюдение больного. Распознаванию лекарственной болезни обычно способствовало появление зудящей сыпи, стоматита и эозинофилии, т. е. изменений, более широко известных как признаки аллергического состояния. Например, значительные трудности в оценке лекарственной лихорадки с плохим самочувствием и изменениями в крови имелись у 2 наших больных, лечившихся пенициллином по поводу затяжного септического эндокардита. Постановке правильного диагноза помогли типичные кожные высыпания в одном случае и стоматит в другом.

Нормализация температуры, исчезновение кожных высыпаний, улучшение самочувствия тотчас после отмены препарата имеют не менее важное диагностическое значение, так же как недейственность обычной противомикробной терапии или даже вызываемое ею ухудшение. Хороший эффект лечения антигистаминными и десенсибилизирующими средствами имеет меньшее значение, поскольку эти средства могут благоприятно влиять и на течение собственно инфекционных заболеваний, как это показал опыт последних лет.

Лекарственная болезнь, особенно протекающая с подавлением систем, обеспечивающих защитные свойства организма, может привести к вторичной инфекции, например

гнойным осложнениям у больных агранулоцитозами и апластическими анемиями, пиодермии у больных с экссудативными кожными высыпаниями и т. д. В отдельных случаях вторичные инфекционные заболевания возникают и более сложным путем. Так, у 1 больного с развернутой клинической картиной лекарственной непереносимости, возникшей при повторном введении пенициллина по поводу местной инфекции глаз, применение глюкокортикоидов без защиты антиинфекционными средствами осложнилось острым туберкулезным сепсисом (болезнь Лангузи), послужившим непосредственной причиной смерти. Лечение больных в подобных случаях требует большой гибкости и постоянного врачебного контроля.

Еще более сложные взаимоотношения между инфекционным процессом и лекарственной аллергией возникают в случаях дисбактериоза как осложнения активной лекарственной терапии. Лекарственный дисбактериоз, по мнению некоторых авторов (Е. М. Тареев, Alexander и др.), которого придерживаемся и мы, не входит в лекарственную болезнь и представляет самостоятельную проблему, изложение которой не входит в нашу задачу.

Таким образом, между лекарственной непереносимостью и инфекционными процессами имеются сложные взаимоотношения, обусловленные единством патогенетических механизмов и времени возникновения и различием этиологических факторов.

Глава VII

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Лечение лекарственной непереносимости строится на единых принципах, но по строго индивидуальному всякий раз плану с учетом особенностей не только реактивности организма, но и клинической картины лекарственной болезни в каждом отдельном случае. Единой схемы ведения больного и его лечения, пригодной для всех случаев лекарственной аллергии, нет, да и, по-видимому, вряд ли ее можно составить, учитывая чрезвычайное многообразие клинических проявлений и вариантов течения болезни. О специальных мерах, необходимых для помощи больным с различными вариантами лекарственной аллергии, указывалось при характеристике каждой из форм болезни. В данном разделе суммированы сведения о принципах терапии, которые следует соблюдать при ведении больных лекарственной аллергией.

При проведении лечебных мероприятий у этой группы больных важное значение имеют правильно организованный режим, нераздражающая полноценная диета и достаточное (но не избыточное) введение жидкости. Терапию больных лекарственной аллергией целесообразно проводить без дополнительного применения медикаментов или с разумно ограниченным числом их. Необходимо помнить, что лечение в этих случаях должно быть необременительным для больных, так как совершенно несомненно, что повышенная чувствительность к активным веществам в дальнейшем приводит к непереносимости и менее активных средств. Добавочная лекарственная терапия должна применяться по особенно строгим, совершенно очевидным показаниям при обязательном тщательном учете индивидуальной переносимости медикаментов.

С целью возможного ограничения лечения больных лекарственной болезнью следует оберегать от воздействий, провоцирующих обострения аллергических процессов.

В первую очередь следует предостеречь от перегрузки лекарствами. Избыточное лечение не только затрудняет выявление плохо переносимого фактора, но и создает особенно благоприятные условия для развития непереносимости одновременно многих лекарств. Скорее целесообразно на какое-то время (элиминационный период) отменить прием всех медикаментов, в том числе кортикостероидных препаратов, которые в отдельных случаях могут не только оказаться бездейственными, но и ухудшить положение.

Из других аллергизирующих факторов следует обращать внимание на инфекции, профилактику которых у подобных больных следует проводить особенно тщательно, чтобы избежать необходимости дополнительного противoinфекционного лечения. Неблагоприятное действие на этих больных могут оказывать также инсоляция, физические и психические травмы.

Общим и наиболее важным правилом лечения во всех случаях лекарственной непереносимости является необходимость отмены препарата-антигена и проведение мероприятий, направленных на его выведение из организма или нейтрализацию. Последнее имеет особенно важное значение в острых, угрожающих жизни случаях лекарственной болезни (анафилактический шок, острый гемолиз и др.). В значительном большинстве случаев достаточно прекратить прием плохо переносимого лекарства и болезнь проходит без принятия дополнительных мер, наступает по существу самопроизвольное излечение. В более тяжелых случаях лекарственной непереносимости прекращение применения лекарства-антигена служит лишь важной предпосылкой дальнейшего успешного лечения.

Вторым общим для всех случаев лекарственной непереносимости принципом лечения является необходимость последующей десенсибилизирующей терапии. Эта терапия в настоящее время проводится с помощью препаратов кальция, антигистаминных средств, глюкокортикоидов и адреналина, а также некоторых других, менее специфичных средств (переливания тщательно подобранной крови, аутогемотерапия и др.).

Интенсивность и продолжительность десенсибилизирующего лечения могут быть очень различными. В острых тяжелых случаях бывает достаточно короткого применения одного или нескольких из перечисленных выше средств, при тяжелых затяжных формах это лечение приходится

проводить длительно, иногда повторными курсами. В подобных случаях лечение может быть и специфическим — с помощью препарата-антигена, применение которого начинают с малых доз (Crofton, 1953; Cohen, 1954; Becker, 1958; Girard, 1963). Однако, по мнению большинства авторов, этот метод индивидуальной десенсибилизации мало перспективен, так как изменяет чувствительность организма лишь временно, подчас на короткий срок. Так, в наблюдении Park (1944) осторожное применение сульфаниламидов в постепенно повышающихся, начиная с ничтожно малых, дозах у больного с непереносимостью их привело лишь к временной — в течение 18 месяцев — десенсибилизации. К тому же метод не гарантирует безопасности при необходимости повторного после перерыва применения плохо переносимого препарата. В то же время при каждом последующем курсе десенсибилизация достигается, как правило, с помощью более высоких конечных доз, что у подобных больных нежелательно.

Наконец, во всех случаях лекарственной болезни необходима патогенетическая терапия. Учитывая большое разнообразие клинических вариантов лекарственной аллергии, это лечение приходится проводить наиболее индивидуально.

При проведении патогенетической терапии лекарственной болезни можно различать неотложную терапию для случаев анафилактического шока, ангионевротического отека гортани, острого гемолитического криза и систематическое лечение более затяжных ее форм.

Из всех проявлений лекарственной непереносимости анафилактический шок требует наиболее срочных мер, которые включают в себя мероприятия по борьбе с коллапсом, бронхоспазмом и аноксемией, а также по регулированию нервно-рефлекторной и сердечной деятельности. Для обеспечения своевременной помощи в подобных случаях в медицинских учреждениях, проводящих лечение парентеральным введением лекарств, необходимо иметь всегда готовый к употреблению набор стерильных инструментов и медикаментов для осуществления этих срочных мероприятий. Шприцы, иглы, пинцеты и соответствующие части аппаратов должны быть простерилизованы, причем свежесть стерилизации должна восстанавливаться ежедневно и периодически контролироваться. Появление даже малых признаков шока требует немедленного принятия следующих мер.

1. Больного следует уложить в положение с низко опущенным изголовьем и согреть.

2. Остатки препарата-антигена должны быть по возможности удалены из места его введения или поступление его в циркулирующую кровь должно быть прекращено. Так, если лекарство вводилось в конечность, то нужно наложить жгут выше места введения, отсосать лекарство шприцем, если это представляется возможным, и промыть ткани места введения физиологическим раствором (по принципам иглотерапии сердечных отеков). Если наложить жгут нельзя, то, по мнению некоторых авторов, можно прибегнуть к иссечению мягких тканей, где это возможно. С целью замедления всасывания можно произвести обкалывание места введения препарата адреналином.

3. Следует ввести подкожно или внутримышечно 0,3—1 мл раствора адреналина в разведении 1 : 1000. При необходимости введение этой дозы препарата можно повторять каждые 5—10 минут до выведения больного из тяжелого состояния. В случаях особенно тяжелых реакций 0,2 мл этого раствора можно вводить внутривенно медленно (в течение не менее 5 минут).

4. Внутривенно должен быть введен свежеприготовленный раствор гидрокортизона (100 мг) или другого аналогично действующего кортикостероида, пригодного для введения в вену. По показаниям это количество гормона можно ввести повторно через час.

5. Парентерально следует систематически вводить антигистаминные препараты в дозах, указанных для этих средств.

6. Если в клинической картине шока выражен или преобладает синдром бронхоспазма (а также спазма коронарных, брюшных или других сосудов), то необходимо медленно внутрь вводить 2,4% раствор аминофиллина по 5—10 мл в 20—40 мл гипертонического раствора глюкозы (20—40%) каждые 10—15 минут до ликвидации этих признаков. Аминофиллин следует вводить медленно — в течение 4—6 минут.

7. Если к плохо переносимому препарату имеются антитела, то нужно применять их для нейтрализации лекарства-антигена. Так, если анафилактический шок был вызван пенициллином или бициллином, то рекомендуется ввести пенициллиназу в количестве 800 000 ЕД местно в область инъекции или парентерально. Применение пенициллиназы допустимо и при непереносимости некоторых других анти-

биотиков, однако эффективность ее при этом незначительна.

8. Следует обеспечить больному вдыхание кислорода или карбогена, желательно в кислородной палатке. По показаниям при нарушении акта дыхания производят трахеостомию; через трахеостому отсасывается жидкость из верхних дыхательных путей и у некоторых больных осуществляется управляемое дыхание.

Все мероприятия по борьбе с начавшимся анафилактическим шоком должны проводиться четко, методично, без промедления, при постоянном контроле состояния больного. Указанные меры должны приниматься при появлении даже малых признаков анафилаксии (легкий зуд или гиперемия кожи, слабость, головная боль, диспепсические нарушения и пр.), так как лечение легких случаев шока является профилактикой его тяжелых форм. Однако необходимо помнить, что терапия таких больных должна быть гибкой, изменяться в зависимости от чувствительности больного к каждому медикаменту. Применение особенно жестких схем у подобных больных недопустимо.

Во всех случаях после ликвидации угрожаемого состояния больного необходимо госпитализировать для профилактики и более раннего выявления поздних осложнений анафилактического шока или симптомов последующей аллергической реакции замедленного типа.

Больных, перенесших анафилактический шок, рекомендуется выписывать из стационара после контрольных исследований крови, мочи и электрокардиографии. Больной, перенесший лекарственный анафилактический шок, перед выпиской должен быть проинструктирован и предупрежден о недопустимости повторного применения медикаментов, вызвавших шок. Сведения о больном необходимо направлять участковому терапевту.

Все перечисленные меры с известной коррекцией могут быть рекомендованы и для лечения других острых форм лекарственной аллергии.

Так, при ангионевротическом отеке гортани в силу особой локализации процесса наиболее важным является борьба с расстройством дыхания и асфиксией всеми мерами, вплоть до интубации или трахеотомии, а при необходимости и использования управляемого (аппаратного) дыхания.

Терапия острого гемолитического криза направлена на прекращение гемолиза и предупреждение или ликвидацию наиболее опасных его осложнений — коллапса и анурии.

Наиболее эффективным из мероприятий, проводимых в таких случаях, в настоящее время признается обменное переливание индивидуально подобранной совместимой крови. В случаях нарастания почечной недостаточности применяется гемодиализ с помощью аппарата искусственная почка.

Патогенетическая терапия затяжных форм лекарственной аллергии типа сывороточной болезни направлена на восстановление деятельности пораженных органов и систем, а также изменение реактивности организма с целью профилактики прогрессирования аллергических поражений. Во всех случаях лекарственной аллергической реакции замедленного типа весьма важным является ранняя диагностика ее, определение плохо переносимого препарата и как можно более ранняя его отмена. Одного этого мероприятия во многих случаях бывает уже достаточно, чтобы обеспечить полное восстановление состояния больного.

В легких случаях лекарственной аллергии лекарственное лечение целесообразно начинать с применения более мягких средств — хлористого кальция и антигистаминных препаратов (димедрол, супрастин, новокаин и др.) внутрь, дающих обычно неплохой эффект и хорошо зарекомендовавших себя именно в подобных случаях.

При выраженной лекарственной аллергической реакции с высокой лихорадкой, ангионевротическими нарушениями, высыпаниями на коже и слизистых оболочках показано применение кортикостероидов в оптимальных, обычно средних дозах. Из гормональных препаратов в настоящее время предпочтительно применять преднизон или преднизолон в дозах 30—40 мг, триамсинолон или дексаметазон по 1,5—2 мг, как лучше переносимые больными препараты. АКГГ обладает меньшей активностью, чаще плохо переносится больными и поэтому нецелесообразно назначать его этим больным даже в периоды снижения доз кортикостероидов, тем более что курс лечения последними чаще всего бывает очень непродолжителен.

Гидрокортизон является естественным продуктом коры надпочечников и имеет преимущество, заключающееся в возможности внутривенного введения и получении быстрого эффекта уже от малых доз препарата. Именно поэтому гидрокортизон применяют для срочной терапии при анафилактическом шоке, когда из-за тяжелого общего состояния больных или возможных мозговых явлений прием ле-

карств внутрь затруднен. Гидрокортизон в виде мазей используют также для местной терапии при кожных поражениях.

Кортикостероидные гормоны отчетливо подавляют многие проявления лекарственной аллергии. Обычно при применении этих препаратов у больных уже на 2—3-й день лечения значительно уменьшаются боли в суставах, бледнеет и исчезает сыпь, критически снижается, часто до стойко нормальной, температура, быстро исчезают отеки и регрессируют висцеральные поражения, а также нормализуются лабораторные показатели активности процесса (изменения крови, мочи и т. п.).

Лечение кортикостероидными гормонами особенно показано при тромбоцитопенической пурпуре и гемолитической анемии во время кризов, угрожающих жизни больных. Как известно, это пока что единственно действенное средство, особенно при необходимости производить трансфузии крови или ее компонентов.

Всегда затруднительна оценка мер воздействия при лечении абдоминальных синдромов. Вопрос о диагностических ревизиях брюшной полости у подобных больных должен решаться отрицательно. Оперативное вмешательство допустимо лишь тогда, когда диагноз хирургической катастрофы не вызывает сомнения и тем самым делает абсолютным необходимым оперативное вмешательство, которое должно проводиться с применением больших доз кортикостероидных гормонов парентерально.

При многосиндромных формах лекарственной аллергии принципы лечения те же, что и при системных сосудистых заболеваниях, как они изложены в руководстве Е. М. Тареева с сотрудниками «Коллагенозы». У больных с затяжными и хроническими формами лекарственной непереносимости десенсибилизирующая терапия проводится особенно настойчиво.

Особые трудности при лечении больных возникают в случаях необходимости дальнейшего применения плохо переносимого средства, вызвавшего лекарственную болезнь. Однако и в таких случаях целесообразно на короткий период прекратить лечение и в дальнейшем продолжать его малыми дозами препарата при одновременном применении десенсибилизирующих средств, среди которых наибольшее значение имеют также глюкокортикоиды.

* Дозу кортикостероидов снижают в соответствии с выраженностью признаков, но с учетом также и лабораторных

показателей, например эозинофилии, лейкоцитоза и др. В зависимости от податливости и упорства болезни продолжительность лечения может быть различной, но обязательно до клинических и лабораторных признаков нормализации процесса. Дозу гормона снижают в зависимости от течения болезни более или менее быстрыми темпами. Поддерживающего лечения малыми дозами обычно не требуется, за исключением случаев развития лекарственных системных поражений.

Необходимо помнить, что терапия лекарственной аллергии должна проводиться при постоянном учете изменений в состоянии больных, она требует гибкости в выборе основного и подсобного лечения. Следует постоянно иметь в виду, что к лекарственной аллергии могут вести и сами десенсибилизирующие средства, особенно АКГГ, который в таких случаях необходимо заменять другими гормонами. Вызвать лекарственную лихорадку и все другие проявления болезни могут глюкоза, витамины группы В, слабительные, даже камфара и диагностические препараты, например йододекарирующие контрастные вещества, которые принято считать индифферентными. При этом может потребоваться замена одного десенсибилизирующего средства другим, хорошо переносимым.

При наметившемся и нарастающем улучшении течения лекарственной болезни на фоне кортикостероидной или иной десенсибилизирующей терапии практически важно правильно оценить лихорадочные и иные проявления, которые могут зависеть не только от аллергических, но и от вторичных инфекционных осложнений лечения. Следовательно, и в этот период лечение следует проводить осторожно, с ежедневным учетом и анализом реакции организма больного на врачебные вмешательства.

Упорное продолжение лечения нераспознанной или неправильно оцененной как инфекционное осложнение лекарственной болезни, проводимого чаще всего высокоантигенными антибактериальными средствами, может быть пагубным для больных. Однако следует иметь в виду, что и лечение кортизоном и АКГГ может, помимо известных побочных реакций (нарушения водно-солевого обмена, гипертония, диабет и т. п.), вызвать развитие кортикостероидного васкулита, поэтому оно должно проводиться с осторожностью.

Профилактикой лекарственной болезни можно считать все мероприятия, направленные на укрепление общего со-

стояния и снижение специфической реактивности организма больных, а также раннюю диагностику и правильное ведение больных при уже развившихся аллергических состояниях. Все профилактические мероприятия можно разделить на общие и специальные.

Среди общих прежде всего следует назвать мероприятия, направленные на укрепление здоровья народных масс и снижение общей заболеваемости населения. Не меньшее значение придается борьбе с избыточным применением лекарств. Имеется потенциальная возможность полной профилактики лекарственной болезни, так как по существу она является натрогенным заболеванием. В этом смысле практика врача каждой специальности должна основываться на точном диагнозе любого, даже очень легкого заболевания, на индивидуальном подходе к каждому больному с учетом аллергических заболеваний в прошлом. Недопустима полипрагмазия, а также большая активная терапия по поводу банальных, легко обратимых заболеваний или как симптоматическое лечение при сомнительном диагнозе. В последнем случае целесообразно до установления точного диагноза прибегать к более индифферентной терапии (при катаре верхних дыхательных путей потогонными травами, горчицами и т. д.). При этом нецелесообразна полифармация, затрудняющая правильную ориентировку в действии отдельных препаратов и переносимости их больными. При действительной показанности тех или иных активных лекарственных средств необходимо пользоваться минимальными действующими дозами, избегать избыточно продолжительного применения этих средств, особенно в периоды реконвалесценции. При систематическом лечении повторными курсами нежелательны перерывы в 10 и более дней, т. е. на период, требующийся для сенсibilизации в эксперименте на животных. Допустимы, по-видимому, более длительные промежутки, особенно при применении долго задерживающихся в организме медикаментов.

Однако лекарства, например антибиотики, в настоящее время применяются не только во врачебной практике, но и в быту и сельском хозяйстве. Это создает условия для сенсibilизации организма и без ведома человека, что делает особенно необходимым широкую санитарно-просветительную работу, направленную против самолечения. Население должно знать, что не только «ядовитые», но и по существу любые лекарства могут вызвать тяжелую, даже смертельную реакцию. Недопустимы эмпирическая анти-

биотикотерапия или применение препарата как вообще противолихорадочного средства и т. п.

Специальные мероприятия, направленные на профилактику лекарственной непереносимости у каждого больного, сводятся к индивидуальному подбору медикаментов и их дозы при лечении любого заболевания, своевременной отмене препаратов по окончании лечения или при подозрении даже на стертые формы лекарственной непереносимости, учету всех условий и предупреждению возможности контакта с плохо переносимым лекарством, а также неспецифическому влиянию на реактивность организма путем регулирования сна, функций органов выделения и т. д.

Каждого больного перед назначением ему лекарства необходимо тщательно расспросить о применявшихся ранее лекарствах и реакциях на них. При наличии указаний на бывшие ранее анафилактические и другие аллергические реакции на медикаменты повторное назначение тех же самых или близких к ним по химической структуре препаратов противопоказано. На титульном листе амбулаторной карты или истории болезни делается четкая запись о перенесенном анафилактическом шоке или другой аллергической реакции и медикаменте (или медикаментах), вызвавших их.

Внутримышечные и подкожные инъекции лекарственных препаратов рекомендуется делать в мышцы конечностей (а не ягодицы). Следует заранее приготовить жгут, чтобы в случае появления признаков шока можно было быстро прекратить распространение введенного препарата и принять меры к его удалению из организма. После парентерального введения препарата больной должен находиться под наблюдением медицинского персонала не менее 20 минут.

Правильное распознавание и своевременное эффективное лечение ранних проявлений лекарственной болезни служат профилактикой более тяжелого аллергического поражения внутренних органов.

Глава VIII

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехам фармацевтической химии современная медицина обязана введением в практику биологически активных лекарственных средств, многие из которых отличаются малой токсичностью. Уменьшение токсичности медикаментов не сопровождалось, однако, ожидаемым уменьшением числа их побочных действий. Среди последних большое место заняли осложнения, связанные с индивидуальной чувствительностью больных к тому или иному лекарству в результате сложной изменчивой реактивности организма — лекарственной аллергии. Согласно сводным литературным данным, лекарственная непереносимость наблюдалась у 2335 (8,8%) из 26 454 больных.

Состояния, связанные с индивидуальной реакцией больного на лекарство, выделены давно и обозначались как лекарственная идиосинкразия. Изучение лекарственной идиосинкразии в связи с ее особой редкостью при употреблении биологически малоактивных средств, а также коротким тяжелым течением большинства неэффективно леченных заболеваний в течение многих веков носило по существу описательный характер.

Основы современного представления о клинике лекарственной непереносимости заложены врачами XVIII столетия, когда были выделены лекарственные сыпи. Врачами XIX века на основании сравнительно простого клинического исследования были отмечены основные проявления лекарственной непереносимости: сыпи, лихорадка, изменения крови, внезапные смерти и некоторые другие. На рубеже XX столетия отечественными учеными-клиницистами (Е. А. Аркин) было синтезировано понятие о лекарственной болезни, правда, оставшееся не замеченным широким кругом врачей.

Дальнейшее изучение лекарственной непереносимости связано с расцветом химиотерапевтических принципов в медицине первой половины XX века. Характерным для

этого периода явилось накопление большого числа клинических наблюдений побочных действий лекарств без попыток их теоретического осмысливания.

В большинстве случаев эти явления трактовались как прямое следствие внешнего воздействия — токсичности лекарства.

Созданию современной концепции лекарственной непереносимости способствовали разработка теории аллергенности простых химических соединений и развитие учения о реактивности организма.

Синдром лекарственной непереносимости в настоящее время уже довольно четкое понятие, включающее в себя ряд патологических состояний, связанных с неспецифическими реакциями организма на химически различные лекарственные препараты. В основе этих реакций в большинстве случаев лежат аллергические механизмы. В таком понимании лекарственная непереносимость представляет собой лишь частный вариант общего неспецифического синдрома, возникающего в сенсibilизированном организме при воздействии самых различных, в том числе инфекционных, факторов, имеющих свойства антигена. Большое значение неспецифических нервнорефлекторных и аллергических реакций в возникновении и течении инфекционных, особенно хронических, заболеваний в настоящее время доказано многочисленными исследованиями: И. В. Давыдовским при сепсисе, А. И. Струковым при туберкулезе, Н. Н. Озерецковской при малярии и трихинеллезе и т. д.

Развитие лекарственной непереносимости в определенных пределах не зависит от дозы применявшегося лекарства и способа его введения. Клиническая картина лекарственной болезни не определяется химической природой медикамента и в общих чертах повторяется при повышенной чувствительности практически к любому препарату. Однако ни в коей мере не исключается известное значение химической структуры препарата как в определении степени антигенности, так и некоторого своеобразия клинической картины медикаментозной аллергии при непереносимости каждой отдельной группы препаратов.

С биологической точки зрения лекарственная непереносимость относится к группе реакций ассимиляции, реакций животного организма на встречу с чужеродными веществами. В основе таких реакций лежат процессы связывания более простых химических веществ с различными белковы-

ми фракциями, обычно осуществляющими свою транспортную функцию. Существование антител к подобным комплексам в настоящее время допускается и в физиологических условиях. При лекарственной болезни процесс выработки антител нарушается, становится чрезмерным или извращенным, причем физиологическая реакция превращается в патологическую, всегда усугубляющую повреждение организма. Недооценкой этого последнего положения следует, по-видимому, объяснить бытующее в медицине представление о невинности, безвредности реакций непереносимости, что нашло отражение и в официальной документации. Так, лекарственная болезнь до настоящего времени продолжает относиться к числу не подлежащих регистрации заболеваний и в статистике относится в рубрику прочих болезней. Между тем это представление мало обосновано теоретически и не подтверждается опытом клиники, констатирующей тяжелые и смертельные случаи лекарственной непереносимости. Как известно, по тяжести и исходам лекарственная болезнь может быть не менее опасна, чем интоксикация.

Удельный вес влияния лекарственной непереносимости на состояние каждого отдельного больного следует оценивать по ее значению на определенном этапе основной болезни.

Целенаправленное изучение лекарственной непереносимости при ряде инфекционных заболеваний (туберкулез, дизентерия, брюшной тиф, болезнь Боткина и др.) показало, что даже в легких своих проявлениях это небезразличное для организма осложнение. Лекарственная непереносимость при этих заболеваниях усугубляла их течение, удлиняла сроки выздоровления, способствовала появлению рецидивов, в отдельных случаях была причиной смерти больных.

К тому же, как показывает клинический опыт, даже малые формы лекарственной болезни являются свидетельством возникновения в организме новых качественных изменений в виде перестройки его реакции на некоторые, иногда совершенно индифферентные, факторы внешней среды. В этих условиях обычно непатогенные (физиологические) раздражители могут стать причиной даже тяжелых, в том числе продолжительных, заболеваний.

По своей природе лекарственная непереносимость существенно отличается от более простого токсического действия лекарств. Под токсическим понимают прямое повреж-

дающее действие факторов химической природы, которое обычно прекращается по их устранении. Лекарственная непереносимость — это опосредованная реакция на воздействие тех же факторов, клинические проявления которой развиваются не только вслед за действием лекарства, но и, чаще, в те периоды, когда лекарства-раздражителя в организме уже нет. Основу лекарственной болезни составляют процессы специфической (в отдельных случаях параспецифической) аллергии, что подтверждается появлением реакций непереносимости после известного периода хорошей переносимости препарата, рецидивированием клинических проявлений лекарственной аллергии при повторном применении тех же самых медикаментов, выявлении специфических антител (положительные кожные или другие провокационные пробы, а также серологические реакции), обратимостью процесса при своевременном удалении препарата-аллергена, возможностью специфической десенсибилизации.

Как известно, интоксикация, ее степень есть прямое производное от разовой или общей дозы лекарства, в то время как при лекарственной непереносимости доза и тяжесть клинических проявлений не всегда пропорциональны: за известными пределами количество принятого препарата совсем теряет значение или становится несущественным. Так, поначалу, в период сенсibilизации, раздражитель должен быть достаточной силы, поэтому большие дозы лекарства и продолжительность экспозиции, особенно с промежутками между повторными курсами, способствуют сенсibilизации. В то же время разрешающая доза, собственно вызывающая лекарственную болезнь, может быть как угодно мала — вне соответствия с тяжестью вызываемых ею явлений. Клиническая картина лекарственной болезни разворачивается как бы независимо от патогенного раздражителя, поэтому и прогноз ее иной, чем токсического или инфекционного заболеваний.

Токсическое действие лекарства в какой-то степени исключает развитие лекарственной непереносимости. Редкость сочетания токсического и аллергического действия лекарств отмечалась еще старыми авторами (Е. А. Аркин).

Клинические проявления лекарственной непереносимости отличаются от проявлений специфического фармакологического или иного токсического действия отдельных лекарств, повторяясь при любом индивидуально непереноси-

мом веществе в значительной степени вне зависимости от его химической структуры и фармакодинамического эффекта. Лекарственный препарат, как уже указывалось, имея бесспорное отношение к проявлению лекарственной болезни, не детерминирует ее как таковой. Таким образом, лекарственная непереносимость является примером того патологического процесса, при котором действуют особые, отличные от прямо повреждающих патогенетические механизмы и закономерности развития.

В силу сказанного следует считать неоправданным распространение понятия «токсическое действие» на проявление лекарственной непереносимости. Современные знания по этому вопросу вполне позволяют у большинства больных разграничивать токсические и аллергические проявления, не исключая возможности их совместного возникновения и трудности разграничивания в отдельных случаях. Сравнительная редкость последних не оправдывает широкого распространения эклектически созданного понятия «токсико-аллергии», которое приводит к необоснованному шаблонному включению всех случаев аллергической лихорадки, иммунных цитопений, сосудистых поражений внутренних органов и др. в разряд токсических и тем притупляет диагностическое мышление врача.

Между тем недостаточно строгое разделение этих состояний приносит вред не только в практическом отношении при оказании помощи больному, но и в теоретической разработке вопроса. Сопоставление лекарственной идиосинкразии с интоксикацией способствовало механическому перенесению закономерностей токсического процесса на лекарственную болезнь. Следствием этого явилось положение, согласно которому к лекарственной непереносимости относили лишь те болезненные проявления, которые наблюдались или непосредственно после приема медикамента, или вскоре после того. Возможность самостоятельного развития начавшегося медикаментозно-аллергического процесса безоговорочно отрицалась. В отличие от других заболеваний за лекарственной болезнью не признавалась способность к внутреннему развитию. Для объяснения возникающих в результате дальнейшего развития патологического процесса состояний привлекались другие возможные причины (инфекция, эндокринопатия и пр.) или синдром признавался эссенциальным. Подобный, своего рода механистический подход к лекарственной непереносимости привел к значительной ограниченности представлений о ее клинике и на-

правил профилактику в основном по пути предупреждения более непосредственного, правда, одного из наиболее грозных, проявления непереносимости — анафилактического шока.

Как показали наблюдения над больными, клинические проявления лекарственной непереносимости отличаются большим полиморфизмом. В каждом отдельном случае отмечается своеобразное, иногда сложное сочетание таких признаков, как поражения кожи и слизистых оболочек, суставов и серозных оболочек, лимфатических узлов и селезенки, крови и костного мозга, печени, легких и других внутренних органов функционального или грубо морфологического характера. Большое место при лекарственной непереносимости занимают изменения в ретикуло-эндотелиальной системе, проявляющиеся лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом, некоторыми поражениями костного мозга.

Основу этих изменений при лекарственной непереносимости, как при любой другой аллергической реакции, составляют процессы гиперплазии ретикулярной ткани и плазматизации ретикулярных клеток.

Сложность патогенеза лекарственных неспецифических висцеритов, по-видимому, послужила поводом для сомнений в отношении возможности развития под влиянием медикаментов серьезных поражений внутренних органов.

Признаки, общие для аллергического и инфекционного заболеваний (лихорадка, сыпь, лейкоцитоз и др.), привели нас за прямое подтверждение инфекционной природы процесса. Учитывая приспособительное происхождение медикаментозно-аллергического процесса, удается проследить целую гамму промежуточных последовательных состояний между клинически выраженными формами непереносимости и отсутствием реакции на препарат. Среди этих промежуточных форм одни ближе к хорошей переносимости медикаментов, другие — к клинически выраженным формам лекарственной болезни. Отсюда, с одной стороны, возникло, по-видимому, мало оправданное стремление противопоставлять легкие формы как безобидные реакции более тяжелым проявлениям как истинным побочным действиям или осложнениям (П. Л. Сельцовский и Б. С. Брискин, 1958). При подобной оценке клиники лекарственной непереносимости, очевидно, будет преобладать субъективный подход.

С другой стороны, существует тенденция расчленять клинически сложный симптомокомплекс на патологию отдельных органов, т. е. рассматривать лекарственную непереносимость с узко органопатологических локалистических позиций. Однако, как показывают исследования последнего времени, изменения в отдельных органах при лекарственной непереносимости являются выражением местной локализации системного поражения соединительной ткани. Как известно, соединительная ткань представляет собой такую внутреннюю среду организма, в которой под влиянием нейро-гуморальных факторов формируются и протекают сложные ответные реакции организма на самые разнообразные воздействия внешней среды. Особенно важная роль принадлежит соединительной ткани в осуществлении защитных иммунных функций организма. Клеточные элементы соединительной ткани являются местом резорбции антигена и выработки антител, а в межклеточной субстанции локализуется реакция антиген—антитело. В случаях нарушения тонкой регуляции соответствия этих процессов каждая из частей может получить самостоятельное значение и дать начало прогрессирующему поражению либо клеточного аппарата, либо межклеточной субстанции соединительной ткани.

В результате могут возникнуть тяжелые системные заболевания — ретикулозы или коллагенозы.

Таким образом, анализ заболевания у отдельных больных позволяет в каждом частном случае подметить общие закономерности лекарственной непереносимости как единого процесса.

Большинство клинических проявлений лекарственной болезни при однократном или коротком воздействии препарата, а также при своевременном прекращении лечения протекает легко и заканчивается полным выздоровлением, не оставляя после себя следа, за исключением сохраняющейся иногда длительной сенсibilизации. Даже перенесенный анафилактический шок не снимает полностью, как это предполагали поначалу, высокой чувствительности к лекарству. При этом состояние больного настолько восстанавливается, что ни клинически, ни лабораторно (даже серологически) никаких признаков измененной реактивности обнаружить не удается. Такое состояние полного благополучия может продолжаться многие месяцы и даже годы. У отдельных лиц наличие сенсibilизации не причиняет беспокойства практически всю их дальнейшую жизнь.

Однако чаще при повышении чувствительности организма под влиянием тех же самых или иных параспецифических факторов возникают рецидивы лекарственной болезни. Эти рецидивы вне зависимости от особенностей провоцирующего фактора могут клинически повторять во всех деталях уже бывший эпизод непереносимости (фиксированные экзантемы, бронхиальная астма, гемолитические кризы и пр.) или каждый рецидив, несмотря на единый патогенез, может выражаться различными синдромами (то ангионевротическим отеком, то лихорадкой, то агранулоцитозом и т. п.). Как правило, рецидивам лекарственной аллергии свойственно более тяжелое и продолжительное течение. В этом смысле течение рецидивирующих форм лекарственной непереносимости вполне соответствует затяжному хроническому течению любых других заболеваний. При этом лекарственные поражения могут иметь не менее упорный характер, чем, например, облитерирующий тромбангиит, могут нарушать деятельность пораженных органов и приводить к грубым морфологическим изменениям. Однако упорно рецидивирующие и хронические формы лекарственной аллергии могут протекать и без значительных морфологических изменений в органах и тканях, как это очевидно при бронхиальной астме, ангионевротических отеках и т. д. Полагают, что в основе упорного рецидивирования лекарственной аллергии, особенно в случаях с нестрогой специфичностью, помимо иммунологической перестройки организма, лежит нарушение соотношений раздражительного и тормозного процессов в коре головного мозга с образованием застойного очага раздражения или своеобразной формы доминанты. Последнее обстоятельство объясняет рецидивы аллергии, возникающие условнорефлекторным путем (бронхиальная астма, крапивница и т. д.). Следует отметить, что нервная система, страдая в самом начале заболевания, как правило, лишь функционально, позже может поражаться и более тяжело, грубо морфологически (геморрагический энцефалит, невриты и т. п.).

В более редких случаях, главным образом при продолжающемся употреблении непереносимого лекарства и, следовательно, более тяжелом течении аллергического процесса, заболевание, поначалу острое, также приобретает затяжное и хроническое течение. Патогенез хронических форм лекарственной непереносимости у подобных больных сложен. Как полагают, в различные периоды клинические проявления ее обусловлены различными механизмами, боль-

шое место среди которых занимают процессы аутоаллергии. Пораженные первично или вследствие антигенного действия лекарств внутренние органы могут в дальнейшем стать источником аутосенсibilизации, приводящей к выработке аутоантител к соответствующим органам или тканям, и тем длительно поддерживать возможное поражение и даже привести к развитию истинного аутоиммунного системного процесса. При этом патогенные свойства препарата теряют свое значение, заболевание приобретает характерное для аутоиммунных процессов циклическое течение и может рецидивировать без участия лекарств под влиянием различных других причин. Однако и в подобных случаях необходимо пытаться выявить причинный фактор как с целью его устранения и проведения строго индивидуальной терапии, так и с целью понимания механизмов развития процессов для возможного патогенетического воздействия и профилактики рецидивов лекарственной аллергии. Таким образом, на почве лекарственной непереносимости возникают предпосылки для развития тяжелых системных поражений типа ретикулозов или коллагенозов. В последнее время в литературе накапливается все больше сообщений о системных заболеваниях, возникших таким путем. Некоторые авторы прямо связывают увеличение частоты случаев узелкового периартериита и системной красной волчанки с введением в практику сульфаниламидов и антибиотиков, не говоря уже о применении сывороток и вакцин. Появляются сообщения также и о связанных с лекарственной непереносимостью склеродермии и дерматомиозите, как это наблюдалось и нами. Имеются (пока отдельные) сообщения о лекарственных ретикулозах и лейкозах. В подобных случаях с летальным исходом клиническая картина, особенности течения и морфологические данные полностью соответствуют различным стадиям истинных системных процессов. Идентификация лекарственной непереносимости, клинически протекающей как системный процесс, но заканчивающейся выздоровлением после отмены плохо переносимого препарата и принятия соответствующих мер, особенно лечения глюкокортикоидами, с истинными системными заболеваниями позволяет с еще большим основанием подчеркивать значение измененной реактивности организма и иммунных процессов в происхождении системных болезней и тем будет способствовать разрешению вопросов патогенеза этих тяжелых заболеваний. Известные к настоящему времени случаи истинных гематологических или соединен-

тепловатанных системных заболеваний с большим количеством проявлений лекарственной или иной аллергии поначалу, в доклинический период, позволяют предполагать наличие между обоими состояниями и более глубокой патогенетической зависимости. Следовательно, разработка вопросов лекарственной болезни в этом направлении может способствовать изучению патогенеза тяжелых системных заболеваний.

Все сказанное еще раз позволяет подчеркнуть, что клиническая картина лекарственной непереносимости в каждом отдельном случае обрисовывается не столько особенностями препарата-антигена, сколько сложным комплексом реактивных явлений.

На примере лекарственной непереносимости полностью подтверждается положение И. В. Давыдовского о том, что «именно патогенетические механизмы придают этиологическим факторам творческий характер, своеобразно расцвечивают картину болезни».

По распространенности процесса наблюдались как генерализованные формы с поражением многих органов и систем, так и локализованные в месте введения или в каком-либо одном органе, что, однако, встречается очень редко и объясняется неодновременным аллергическим созреванием отдельных органов в процессе сенсибилизации (А. Д. Адо). Поэтому стремление выделить из сложного симптомокомплекса лекарственные дерматиты, энцефалиты, гепатиты и пр. кажется несколько искусственным и нередко приводит к терапевтическому нигилизму в связи с безуспешностью лечебных мероприятий, направленных на ликвидацию местного процесса при наличии системного заболевания с изменениями и в других, иногда более жизненно важных органах. Примером сказанному может служить детализация внешнего описания поражений видимых слизистых оболочек при лекарственных стоматитах или конъюнктивитах. В тех случаях, когда подобным исследованиям придается самостоятельное значение, нередко упускают из вида системную природу аллергического процесса и в связи с этим не учитывают аналогичные, но в клиническом отношении более значимые изменения на слизистых оболочках желудка, кишечника или бронхов.

При изучении морфологических изменений в органах у погибших вследствие лекарственной непереносимости оказалось возможным найти все основные анатомо-гистологические компоненты аллергических реакций соединительной

ткани в виде фибриноидного набухания или некроза коллагеновых волокон и гладкой мышечной ткани, характерных для фазы аллергической альтерации, серозного отека, наличия фибрина и последующего асептического нагноения в фазе эксудации, образования различного рода гранулем, характерных для пролиферативной фазы, и, наконец, склероза как исхода этих поражений. Особенно богатой морфологическая картина была в случаях смерти от затяжных форм лекарственной непереносимости; при этом можно было констатировать наличие различных по времени возникновения поражений, например, сосудов, что подтверждало рецидивирующий характер лекарственной болезни и близость ее к системным сосудистым процессам.

Для морфологии лекарственных процессов характерны основные черты гиперергического воспаления — быстрота возникновения, резкость изменений и та или иная медленность обратного развития, что особенно выражено при альтеративной форме, меньше — при эксудативной и еще меньше — при пролиферативной (Н. Ф. Мельников — Рааведенков и А. Цейтлин, 1938).

Следовательно, концепция об аллергической природе непереносимости медикаментов позволяет объяснить не только многие (острые, затяжные, поздние и пр.) клинические проявления этого сложного процесса, но и морфологию лекарственной болезни на всех ее этапах (шок — затяжные формы — склеротическая стадия).

Выраженная аллергическая природа лекарственной непереносимости послужила основанием для рассмотрения ее лишь в общепатологическом аспекте. Между тем по клинической значимости лекарственная болезнь имеет все основания быть выделенной в самостоятельную нозологическую форму, так как у нее есть определенная этиология (лекарственные препараты в их антигенной функции), единый аллергический патогенез, определенная клиническая картина в виде комбинации довольно четко очерченных клинических синдромов и характерное для неспецифических реакций морфологическое выражение.

Из всех употребляющихся в настоящее время многочисленных наименований этого состояния мы считаем наиболее отвечающим клиническим запросам и сущности процесса термин «лекарственная болезнь», введенный в медицину отечественным врачом Е. А. Аркиным. В этом смысле получивший общее признание термин «сывороточная болезнь» является лишь частью более широкого и значимого

в настоящее время понятия «лекарственная болезнь». В таком понимании термин «лекарственная болезнь» исключает собственно интоксикации и узко инфекционные осложнения.

Лекарственная болезнь представляет собой заболевание с известным этиологическим фактором и сложным, не изученным в деталях патогенезом. В развитии лекарственной болезни наряду с иммунными процессами большое значение имеют нервнорефлекторные механизмы, о чем свидетельствуют такие клинические факты, как внезапность развития, симметричность многих лекарственных поражений, фазовое течение большинства медикаментозных процессов, клинически легко наблюдаемая возможность рефлекторной репродукции некоторых синдромов лекарственной аллергии, экспериментально установленное существенное значение высших отделов нервной системы в воспроизведении лекарственной непереносимости.

Нельзя исключить, что в отдельных случаях парааллергии процесс развивается по механизмам «второго удара» (А. Д. Сперанский).

Лекарственная непереносимость, в том числе наследственно закрепленные случаи так называемой истинной идиосинкразии, — приобретенная патологическая реакция на специфические и параспецифические факторы. В зависимости от параспецифичности или унаследованности сенсибилизации удается видеть проявления непереносимости уже при первом контакте с лекарством. Истинная частота лекарственной непереносимости вряд ли может быть учтена простыми способами как абсолютная величина, так как этот показатель имеет переменное значение и зависит как от распространенности лечения, так и от состояния реактивности организма, изменяющейся в свою очередь под воздействием применяющихся медикаментов. С точки зрения математики это не линейная, а многомерная функция, для правильной оценки которой требуются более сложные приемы ее выведения. Не случайно, по-видимому, именно лекарственная непереносимость стала одним из первых объектов применения кибернетического метода статистического анализа.

Иллюстрацией сказанному является большая погрешность полученных простыми расчетами статистических сводок о частоте лекарственной болезни. Эти данные, даже отнесенные к одному и тому же препарату (новарсебол, пенициллин) и к приблизительно однородному составу больных

(сифилис, вульгарные инфекции), вряд ли сопоставимы, так как, помимо всего прочего, зависят как от личного опыта составителя, так и от преобладающих в то или иное время установок в науке. Поэтому опубликованные статистические исследования имеют, по-видимому, лишь относительное значение, так как нередко один и те же клинические синдромы лекарственной непереносимости одними клиницистами расценивались без достаточных по существу оснований как токсические, другими—как инфекционные и т. д. Пытаясь нивелировать фактор субъективизма, мы привели тщательно подобранные по однородности принципов учета сводные данные различных авторов; этот показатель никоим образом не претендует на какую-либо особую статистическую достоверность.

Трудности регистрации случаев лекарственной непереносимости связаны также с отсутствием точных эталонов констатации болезни. До последнего времени в распознавании лекарственной болезни остается наиболее надежным метод клинического анализа. Предложенные с целью диагностики различные лабораторные серологические методики, кожные и некоторые другие провокационные пробы до сих пор имеют лишь академическое значение вследствие сложности проведения, ненадежности получаемых результатов и опасности для больных. Недостаточно углубленным анализом отдельных наблюдений, по-видимому, можно объяснить значительное число ошибок в распознавании лекарственной болезни.

Профилактика и терапия лекарственной непереносимости должны быть направлены преимущественно на изменение реактивности организма. Профилактика в первую очередь включает в себя меры укрепления общего состояния здоровья населения с целью уменьшения заболеваемости и тем необходимости применения лекарств, осуществление принципа индивидуального подбора лечения оптимальными (не чрезмерными) дозами точно диагностированных даже очень легких заболеваний (в случаях необходимости профилактического лечения следует применять медикаменты в минимальных действующих дозах), а также борьбу с бесконтрольными приемами или злоупотреблениями в применении лекарств.

Индивидуальная профилактика лекарственной болезни основывается на снижении специфической реактивности организма больных. В этом смысле наиболее эффективным профилактическим мероприятием в настоящее время счи-

тается метод десенсибилизации нарастающими дозами препарата-антигена. Однако, как показывают экспериментальные данные и опыт клиники, получить полную и стойкую десенсибилизацию не удастся. В эксперименте полностью десенсибилизированные к одной дозе животные реагировали на другую, большую дозу препарата. В клинике встречались больные, которые хорошо переносили лечение малыми дозами до и после синдрома лекарственной непереносимости, которая возникала, однако, при попытке увеличить дозу.

Вероятно, следует считать недостаточно теоретически обоснованными попытки (по аналогии с интоксикациями) своего рода антидотной профилактики путем введения одновременно с фармакологически необходимым лекарством антигистаминных или иных десенсибилизирующих средств. Последние, помимо своей бесполезности, в большинстве случаев неосложненной лекарственной аллергией лечения создают дополнительную возможность сенсibilизации вследствие своей обычно высокоантигенной природы. Это наглядно подтверждается опытом клиники, констатирующей возникновение лекарственной болезни у больных, получающих или получивших незадолго перед этим десенсибилизирующие средства, в том числе глюкокортикоиды.

Эффективных средств лечения лекарственной непереносимости нет. Терапия ее строится на патогенетических, в настоящее время по существу симптоматических, принципах, позволяющих в большинстве случаев своевременно распознанной лекарственной болезни существенно изменить ее течение.

Экспериментальное изучение лекарственной болезни по существу не ведется из-за трудностей искусственного воспроизведения собственно лекарственной непереносимости.

Таким образом, можно отметить значительные успехи в изучении лекарственной болезни, позволяющие выделить ее как самостоятельную нозологическую форму, подойти к пониманию ее патогенеза, выявить характерные для нее морфологические данные и наметить пути экспериментального изучения. Знание этапов развития болезни позволяет управлять ею. Однако этих данных в настоящее время еще недостаточно для того, чтобы получить важнейший результат познания — возможность предвидеть появление лекарственной болезни у каждого больного и тем обеспечить

успешную профилактику. Причина этого, по-видимому, заключается в том, что при разрешении вопросов лекарственной непереносимости мы сталкиваемся с проблемой биологической индивидуальности — одной из наиболее сложных проблем современной медицины. Разрешение вопросов о механизмах лекарственной болезни в этом отношении требует дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрикосов А. И. Труды I Московского медицинского института, 1935, вып. 1, 152—158.
- Абрикосов А. И., Вульф Ф. Д. Труды I съезда патологов, 1928.
- Арсентьева Т. А. Акуш. и гин., 1966, 12, 43—44.
- Адо А. Д. Успехи совр. биол., 1946, 22, 1—23.
- Адо А. Д. Материалы к патологической физиологии аллергических реакций. Казань, 1947.
- Адо А. Д. Вестн. АМН СССР, 1948, 6.
- Адо А. Д. Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы. М., 1952.
- Айрапетянц Г. Г., Мундер И. И. Русск. вестн. дерматол., 1930, 3, 8, 276—282.
- Аркин Е. А. К учению о лекарственных сыпях. Врач, 1901, 28, 884—887.
- Архангельская Н. В. Арх. пат., 1951, 5, 73—76.
- Аскарлов У. А. Основные проявления побочного действия антибиотиков в клинике. Ташкент, 1960.
- Аствацатуров Г. Н. В кн.: Инфекционные и токсические заболевания нервной системы, 1954, с. 149—153.
- Атанасов Л. и Нисимов Р. Цит. по В. А. Насоновой и М. А. Потекаевой, 1955.
- Безредка А. М. Анафилаксия и антианафилаксия. М., 1928.
- Беляева Н. В. Сов. мед., 1953, 12, 3—6.
- Беляева Н. В. Гематологические синдромы при непереносимости к лекарствам. Дисс. канд. М., 1958.
- Беляева Н. В., Каневская Т. С. Сов. мед., 1955, 9, 48—51.
- Берсон В. Б., Клебанов Г. Я. Венерол. и дерматол., 1930, 4—5, 15—21.
- Билибин А. Ф. В кн.: Химиотерапия инфекционных болезней. М., 1958, с. 44—72.
- Билибин А. Ф. Вестн. АМН СССР, 1960, 4, 49—57.
- Билибин А. Ф., Бунин К. В. Курс инфекционных болезней. М., 1956.
- Богомолец А. А. Руководство по патологической физиологии. Киев, 1935.
- Бондарчук А. В. Вестн. хир., 1937, 53, 10, 177—178.
- Брацлавский И. П. Венерол. и дерматол., 1928, 1, 117.
- Бурштейн А. З. Клин. мед., 1957, т. 35, 2, 155—156.
- Вайнберг И. С. Сборник трудов больницы имени Свердлова. Т. 20. Свердловск, 1940, с. 219—222.
- Вайндрух А. А. и Померанец А. Д. Врач. дело, 1946, 5, 261—262.

- Вайнштейн А. Б. Сальварсанные эритемы и дерматиты. Дисс. докт. М., 1941.
- Вайнштейн А. Б. Вестн. венерол. и дерматол., 1941, 7—8, 61—62.
- Вайнштейн А. Б., Смелов Н. С. Сов. вестн. венерол. и дерматол., 1936, 4, 17—21.
- Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз. СПб., 1901.
- Вейн М. А. Клиника и патогенез нитритоидных кризов. Дисс. Изд. Центрального кожно-венерологического института, 1940.
- Вермель А. Е. Профессиональная бронхиальная астма. М., 1966.
- Волович Д. С. Вестн. офтальмол., 1948, 1, 32—33.
- Габелов. Русск. вестн. дерматол., 1925, 4, 317—321.
- Гейслер Ф. К. К вопросу о выделении йода почками. Дисс., 1888.
- Глянц Р. М. Врач. дело, 1946, 5, 259—262.
- Говсеева Н. А., Минц А. Я. Тер. арх., 1948, XX, 6, 54—56.
- Големба П. И., Оганесян Е. Н. Вестн. венерол. и дерматол., 1947, 5, 63.
- Горбачев И. Ф. Клин. журн., 1901, 2, 151—167.
- Гордиенко А. Н. Нервная система и иммунитет. Краснодар, 1949.
- Горин С. Г. Врач. дело, 1949, 5, 459—462.
- Гостев В. С. Химия специфического иммунитета. М., 1959.
- Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. М.—Л., 1956—1958, т. I—II.
- Давыдовский И. В. О причинности в медицине (этиология). М., 1963.
- Драбкина Р. О. Аллергия и туберкулез. Киев, 1940.
- Драженков В. В. Тезисы докладов XX научной студенческой конференции Дагестанского медицинского института, 1956, с. 20—21.
- Дробинский А. Д., Горелик Г. В. Врач. дело, 1956, 7, 753—754.
- Дульцин М. С., Розанова Н. С., Файнштейн Ф. Э. Пробл. гематол., 1960, 10, 3—16.
- Дульцин М. С., Шведский Б. П. Тер. арх., 1962, 1, 3—9.
- Дядьковский И. Е. Общая терапия. М., 1836.
- Залкан П. М. Венерол. и дерматол., 1929, 3—4, 89—91.
- Здродовский П. Ф. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. М., 1963.
- Зильберман Б. Н. Вестн. венерол. и дерматол., 1941, 7—8, 10—16.
- Ивановский Г. А., Проталинская Л. М. Цит. по Л. В. Прорвич, 1936.
- Ивашенцев Г. А. Новое в медицине, 1911, 21, 1164—1168.
- Исмаилов Н. И., Канзафаров Д. А., Хаирова Р. Ф. Осложнения при лечении антибиотиками. Вопросы краевой патологии. Ташкент, 1956, 7, 133—140.
- Каган С. А. Врач. дело, 1948, 3, 223—228.
- Казанская С. Русск. вестн. дерматол., 1927, 5, 8, 852.
- Каплун Б. Я. Сов. вестн. дерматол., 1931, 1, 31—36.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М., 1962.
- Кассирский И. А., Вайсберг Г. Е. Антибиотики, 1958, 2, 114—122.
- Кассирский И. А., Вайсберг Г. Е., Аскарлов У. А. Клин. мед., 1955, 7, 8—18.

- Насирский И. А., Вайсберг Г. Е., Аскарлов У. А. Побочное действие при применении антибиотиков. Антибиотики, экспериментально-клиническое изучение. М., 1956, с. 291—303.
- Киреев П. М. Клин. мед., 1938, XVI, 8, 1025—1029.
- Клебанов Г. Я. Цит. по Х. Х. Ппанельесу и А. М. Харитоновой, 1960.
- Кливанская А. А. Вести. офтальмол., 1951, 30, 4, 4, 32—35.
- Климентова А. А. и Фрязинова И. Б. В сб.: Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. М., 1963, с. 3.
- Колтыпин А. А. Тезисы докладов X сессии Института охраны здоровья детей и подростков, 1938, с. 3.
- Кост Е. А. Клин. мед., 1952, 30, 12, 31—36.
- Кост Е. А. Медикаментозно-аллергические поражения крови. Дисс. докт. М., 1954.
- Краевский Н. А. с сотр. Пробл. гематол., 1959, 11, 21—25.
- Крапивницев П. И. Сов. вести. венерол. и дерматол., 1935, 9, 849—857.
- Кушкин Р. О. Врач. дело, 1955, 9, 889—890.
- Лазаров Н. Пробл. гематол., 1965, 8, 58.
- Лаптева-Попова М. С. Пробл. гематол., 1958, 2, 8—18.
- Либов А. Л. Мед. работник, 1957, 91 (1630) от 12/XI.
- Либов А. Л. Вopr. охр. мат. и дет., 1957, 2, 1, 34—41.
- Либов А. Л. Побочные действия антибиотиков. Медгиз, 1958.
- Лозинский Л. Я., Богданова Н. Т. Пробл. туб., 1958, 1, 115—116.
- Лянд А. И. Мед. обозр., 1892, XXXVIII, 14, 105—115.
- Макоха Н. С. Здравоохр. Казахстана, 1959, 4, 58—61.
- Манассеин В. А. Лекции по общей терапии. М., 1879.
- Марнова Е. Н. Труды Башкирского филиала Всесоюзного общества психиатров и невропатологов. Уфа, 1946, с. 158—160.
- Машкиллейсон Л. Н., Герценберг Е. Я. Труды клиники кожных и венерических болезней Воронежского медицинского института. В. 1. М., 1938, с. 94—101.
- Мельников-Разведенков Н. Ф., Цейтлин А. В. кн.: Аллергия. Изд. АН Украинской ССР. Киев, 1938.
- Мигунов Б. И. Морфологические проявления местной гиперергической реакции. Дисс. докт. М., 1944.
- Миракянц Е. Н. Русск. вести. дерматол., 1930, 8, 2, 133—148.
- Михейкин В. Я. Врач. дело, 1956, 7, 753—754.
- Мишер П., Форлендер К. Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител. М., 1963.
- Мошковский Ш. Д. Аллергия и иммунитет. М., 1947.
- Никольский Вл. Об индивидуальности по материалу из теоретической и практической медицины. М., 1893.
- Озерецковская Н. Н. Wzjadomosci parasitologiczne, 1960, 6.
- Озерецковская Н. Н., Вихерт А. М. Тезисы докладов I Всероссийского съезда терапевтов. М., 1958, с. 106—107.
- Осипяц Н. Г. Венерол. и дерматол., 1928, 1, 16—20.
- Очкин К. Ф. Вести. здравоохр. Нижне-Волжского края, 1929, 7—8, 98—99.
- Павленко С. М. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1963, 3, 133—137.
- Павленко С. М. В кн.: Проблемы первой трофики в теории и практической медицине. М., 1963.

- Планельес Х. Х., Харитонова А. М. Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. М., 1960.
- Потоцкий И. И. Вопросы дерматол. и венерол., 1943, 1, 147—152.
- Потоцкий И. И., Тригубов А. Л. Кожные осложнения при стрептоцидотерапии. Вопр. дерматол. и венерол., 1943, 1, 169—172.
- Прорвич Л. В. Фиксированные сульфаниламидные поражения слизистой полости рта и кожи. Дисс. канд. М., 1952.
- Путялов. Цит. по Вл. Никольскому, 1893.
- Пытель А. Я. Хирургия, 1955, 10, 55—67.
- Рапопорт Я. Л. Арх. пат. анат., 1935, 1, 2, 4—6.
- Робустов Г. В. Сов. вестн. венерол. и дерматол., 1936, 11.
- Розенблюм М. А. Осложнения при лечении сифилиса мозга. М., 1949.
- Розенталь Л. С. Значение анафилаксии для клиники. М., 1913.
- Роман Л. И., Юхимец А. Д. Вестн. хир. им. И. И. Грекова, 1958, 4, 89—95.
- Рубинштейн Ф. С. Тер. арх., 1936, XIV, 5, 832—845.
- Русанов С. А. Воеи.-мед. журн., 1953, 9, 28—31.
- Рякина А. М. В кн.: Пенициллинотерапия. М., 1949, с. 128—140.
- Сахаров Л. Н. Труды Смоленского государственного медицинского института. Смоленск, 1950, т. 3, с. 251—253.
- Сельцовский П. Л., Брискин Б. С. Вестн. хир. им. И. И. Грекова, 1958, 10, 100—105.
- Сенкевич Н. А., Федорова В. И. Тер. арх., 1957, 29, 11, 46—51.
- Сеченов И. М. Рефлексы головного мозга. 1863.
- Сиротинин Н. И. В кн.: Аллергия. Изд. АН Украинской ССР. Киев, 1938, с. 48—62.
- Смелов П. С. Сов. вестн. венерол. и дерматол., 1935, 9, 857—871.
- Соломин А. Русск. журн. троп. мед., 1925, 4—6, 21—27.
- Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. М., 1935.
- Стольников. Цит. по Е. М. Тарееву, 1953.
- Столяров Г. В. Лекарственные психозы и психотомиметические средства. М., 1964.
- Струков А. И. Вопросы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. М., 1948.
- Струков А. И. Многотомное руководство по патанатомии. Т. IV. М., 1956.
- Сура В. В., Соколова В. П., Калитеевский П. Ф. Сов. мед., 1956, 5.
- Сыркин С. Л. Сов. вестн. венерол. и дерматол., 1932, 4, 47—48.
- Тареев Е. М., Апросина Э. Г., Потекаева М. А., Соловьева Л. М. Врач. дело, 1964, 5, 121—126.
- Тареев Е. М., Виноградова О. М., Насонова К. А., Гусева Н. Г. Коллагенозы. М., 1965.
- Телишевский И. А., Хусанов Х. Х. За соц. здравоохран. Узбекистана, 1955, 3, 91.
- Ткачев С. Е. Фельд. и акуш., 1956, 11, 12—16.
- Триантафилдес. Цит. по Е. М. Тарееву, 1953.
- Угрюмов Б. П. Русск. вестн. дерматол., 1925, 3, 5, 396—402.
- Фарман Н. Н. Цит. по Х. Х. Планельесу и А. М. Харитоновой, 1960.
- Файн О. И. и Лихачева Е. М. Цит. по Х. Х. Планельесу и А. М. Харитоновой, 1960.

- Фельдман В. И. Венерол. и дерматол., 1926, 5, 721—724.
 Фельдман В. И. Сборник Центрального государственного венерологического института, М., 1926.
 Филомафитский А. Физиология, изданная для руководства своих слушателей, М., 1836—1840.
 Фрейфельд Е. И. Гематология, М., 1934.
 Хесни Я. Е. Сов. мед., 1947, 3, 16—17.
 Хованский Д. В. Врач. дело, 1957, 2, 155—158.
 Черкасский И. В. Клин. мед., 1944, 19, 2, 151—152.
 Четвериков Н. С., Кавыршин А. Я. Клин. мед., 1934, 9, 1374—1380.
 Четвериков Н. С., Семенов В. А. Клин. мед., 1936, 14, 3, 385—390.
 Шапиро С. Е. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1957, 6, 112—116.
 Шлапоберский В. Я., Дыскин И. В. Хирургия, 1950, 6, 74—75.
 Шорин В. А. Осложнения, вызываемые антибиотиками, М., 1958.
 Шорин В. А. Клин. мед., 1959, XXXVII, 5, 19—20.
 Штейнлухт Л. А., Нечаева Е. В. К вопросу об осложнениях, вызванных применением антибиотиков. Экспериментальные и клинические исследования по антибиотикам. Т. I, Л., 1958, с. 383—386.
 Эдельштейн А. О. Сов. мед., 1955, 6, 63.
 Якунер С. А. Врач. дело, 1957, 3, 255—258.

- Ackroyd J. F. Clin. Sci., 1949, 8, 235.
 Ackroyd J. F. Clin. Sci., 1949, 8, 269.
 Ackroyd J. F. Clin. Sci., 1951, 7, 249.
 Ackroyd J. F. Progr. Allergy, 1952, 3, 531.
 Ackroyd J. F. Brit. med. Bull., 1955, 11, 28.
 Ackroyd J. F. Sang., 1955, 26, 115.
 Ackroyd J. F. В кн.: Аллергия к лекарственным веществам, М., 1962.
 Adams H. M., Jensen R. A., Good R. A. J. Pediat., 1956, 48, 5, 667—668.
 Albahary C. Maladie médicamenteuse d'ordre thérapeutique. Paris, Masson, 1953.
 Alexander H. Reactions with drug therapy. Philadelphia, 1955.
 Alexander S. Brit. J. Derm., 1962, 74, 2, 72—74.
 Allan F. M. Proc. Mayo Clin., 1932, 7, 204.
 Almkvist, Fischer B., Kannegiesser. (Цит. по И. И. Поточному).
 Andersen A. H. Penicillindsfald. Nord. Med., 1965, 73, 8, 180—181.
 Anderson D. G., Oliver C. S., Keefer Ch. S. New Engl. J. Med., 1944, 230, 13, 369.
 Angerer A. L., Su H. H., Head J. R. J.A.M.A., 1953, 153, 550.
 Antopol W. L., Lehr D., Churg J., Sprinz H. Arch. Path., 1944, 31, 592.
 Armstrong B. W., Funk W., Wilson B. J., Country J. Dis. Chest, 1956, 47, 5, 503.
 Barber J. M., McIlwaine Y. A. Lancet, 1957, 6967, 510.
 Barksdale E. E., Frost D. M., Nolan J. I. U. S. Navy Med. Bull., 1948, 48, 883.

- Bartholomew L. G., Cain J. C. Proc. Mayo Clin., 1956, 7, 31, 201.
- Bassen F. A., Etess A. D., Rosental R. L. Blood, 1952, 5, 623-630.
- Bazex A., Dupre A. Arch. belg. dermat., 1959, 3, 342-343.
- Bean R. Brit. med. J., 1960, 5212, 1552-1555.
- Becker R. Ann. intern. Med., 1958, 48, 6, 1228-1242.
- Benitez R. E., Kiersch T. A., Castagno J., Goyette E. M. U. S. armed Forces med. J., 1957, 8, 3, 365-373.
- Bennhold H. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1932, 42, 273.
- Benton J. W. et al. J.A.M.A., 1962, 180, 115.
- Berne R. M. New Engl. J. Med., 1950, 242, 814.
- Björnberg A., Selstam J. Acta dermat. venerol., 1957, 37, 1, 50-58.
- Black-Schaffer B. Arch. Path., 1942, 18, 1.
- Black-Schaffer B. Arch. Path., 1945, 39, 301-314.
- Bloom D. Arch. Dermat. a. Syph., 1942, 46, 3, 461.
- Blumberg E. F. Brit. med. J., 1950, 2, 629 (Correspondance).
- Böck H. E. Zbl. inn. Med., 1935, 56, 282.
- Bolton F. G. Blood, 1956, 11, 547.
- Bonnet de la Tour J. et al. Bull. Soc. méd. hôp., 1957, 11-13, 279-284.
- Bralow S. P., Girsh Z. S. Ann. intern. Med., 1959, 2, 384.
- Branscomb L. Am. J. Obstet. Gynec., 1952, 63, 1, 175.
- Bröst U. Geburtsh. u. Frauenheil., 1956, 16, 698.
- Brown E. A. Ann. Allergy, 1948, 6, 6, 723.
- Brown E. A. Quart. Rev. Allergy, 1953, 7, 51-82.
- Bryce D. A. J. Allergy, 1938, 9, 514.
- Bucha G. Mschr. Kinderheilk., 1958.
- Bucy P. C. J.A.M.A., 1937, 109, 13, 1007-1008.
- Cairella M., Cordelli A. Clin. ter., 1965, 32, 3, 243-274.
- Cannon P. J. Immunol., 1942, 44.
- Cannon P. J. Am. diet. Ass., 1944, 20.
- Cleveland D. Arch. Derm. Syph., 1939, 39, 693-695.
- Cohen R. S. Tubercle, 1954, 35, 142-145.
- Cohen A. E., Simon F. J. Allergy, 1938, 9, 503.
- Colman R. N., Sturgill B. C. Arch. intern. Med. (Chicago), 1965, 115, 214-216.
- Cooke W. E. J. Med. Sci. New Jersey, 1935, 32, 15-23.
- Cormia F. E., Jacobson L. Y., Smith E. L. Bull. of the US. Army Med. Depart., 1945, IV, 6, 694.
- Criep L. H. J.A.M.A., 1944, 126, 429.
- Criep L. H. Clinical immunology and allergy. N. Y., 1962.
- Crofton J. Brit. med. J., 1953, 48, 44, 1014.
- Croizat P. J. Méd. Lyon, 1963, 1034, 1039-1050.
- Custle V. P., Taylor F. H. J.A.M.A., 1931, 96, 1198.
- Dameshek W., Gunz F. Leukemia. New York-London, 1958.
- Dameshek W., Colmes A. J. clin. Invest., 1936, 15, 85.
- Dameshek W., Colmes A. J. clin. Invest., 1936, 103, 249.
- Daugan H., Woodliff H. Brit. med. J., 1964, 1, 5385, 744-746.
- Dausset J. Immuno-hepatologie biologique et clinique. Paris, 1956.
- Discombe G. Brit. med. J., 1952, 1, 1270.
- Donald D. Ann. intern. Med., 1944, 21, 700-711.
- Dustan H. P. et al. J.A.M.A., 1954, 154, 670.
- Durlach J. Rev. Prat., 1956, 6, 25, 2246.

- Erskine D. Brit. med. J., 1939, 40, 97.
 Esselier A. F., Koszewski B. J., Meyer G. Z. klin. Med., 1951, 147, 537.
 Fang J. Chin. med. J., 1958, 76, 6, 599.
 Farmer L., Echlin F. A., Longhlin W. C. et al. Ann. intern. Med., 1960, 52, 4, 910.
 Farrington J., Tamura J. Arch. Derm. Syph., 1947, 56, 807.
 Fazekas J. G., Veress L. Orvosképzés, 1965, 40, 1, 63—75.
 Figley K. D. Ohio-state med. J., 1940, 36, 66—67.
 Fisher S., Holley H. L., Tein G. Arch. Derm. Syph., 1947, 55, 57.
 Freedman A. L., Barr P. S., Brody E. A. Amer. J. Med., 1956, 20, 806.
 Freedman A. L., Brody E. A., Barr P. S. J. Lab. clin. Med., 1956, 48, 205.
 French A. J. Am. J. Path., 1946, XXII, 4, 679.
 French A. J., Weller C. V. Am. J. Path., 1942, 18, 1, 43, 46, 109—111.
 Frýdl V. Dtsch. Gesund. Wes., 1963, 18, 18, 739—741.
 Gammon G. D., Burge F. W., King G. Arch. Neurol. Psych., 1953, 70, 64.
 Gebhart W. Arch. intern. Med., 1958, 101, 6, 1085—1093.
 Gelfand M. L. Ann. intern. Med., 1949, 30, 949.
 Gell P. G. H. Int. Arch. Allergy, 1961, 18, 39.
 Girard J. B. Rev. Méd. Suisse rom., 1963, 3, 252—253.
 Glotzer S. Am. Heart J., 1954, 47, 2, 300.
 Gold S. Lancet, 1951, 1, 268.
 Goldberg L. Ohio. Sci. Med. J., 1949, 45, 1078.
 Gollager J. R. New Engl. J. Med., 1939, 221, 4, 132.
 Good R. Morphological basis of the immune response and hypersensitivity. Host parasite relationship in living cells. Symposium. Springfield, USA, 1957.
 Goodman M. H., Levy C. S. J.A.M.A., 1937, 109, 13.
 Gordon B. E. J. J.A.M.A., 1949, 131, 9, 727.
 Gupta S. Tubercle, 1957, 38, 416.
 Hampton S. F. Folia allergol., 1949, 2, 156.
 Harris J. W. J. Lab. clin. Med., 1956, 47, 760.
 Harvey A. M., Janeway C. A. J.A.M.A., 1937, 109, 1, 12.
 Hasking T., Lawrence J. S. The sulfonamides. New York, 1951.
 Hed A. R. Jodallergi. Nord. Med., 1951, 46, 1371.
 Henn M. J., Parkin T. W., Hargraves M. M., Odel H. M. Arch. intern. Med., 1955, 95, 867.
 Heuchel G. Ärztl. Wschr., 1957, 17/18, 379.
 Hoffman B. J. Arch. Dermat., 1945, 51, 190.
 Hodgé P. R., Lawrence J. R. Med. J. Australia, 1957, 1, 19, 640—641.
 Hoigné P. В кн.: Аллергия к лекарственным веществам. Льеж, 1957; М., 1962.
 Hoigné P., Hadorn W. Med. Klin., 1957, 17, 709.
 Holsinger D. R., Hanlon D. G., Welch J. S. Proc. Mayo Clin., 1958, 33, 26, 679.
 Honey M. Brit. med. J., 1956, 4978, 1272—1275.
 Howells L., Kerr J. D. O. Lancet, 1946, 6385, 51.
 Huff R. Wien. Klin. Wschr., 1919, 39, 21—22.

- Ishikawa W. Experimental allergic reactions induced by simple chemical compounds. Tokyo, Maruzen Co., 1952.
- Israel H. L., Diamond P. *New Engl. J. Med.*, 1962, 266, 1024.
- Jennings G. H., Southwell-Sander G. *Lancet*, 1937, 11, 10, 898.
- Joder J. W., Lysander H. J., Christian M. A., 1952, 27, 97.
- Johnson S. A. M. *J.A.M.A.*, 1943, 122, 668.
- Johnson F. D., Korst D. R. *J.A.M.A.*, 1961, 175, 11, 967.
- Keefer C. S., Blake F. G., Marschall E. K. J., Lowckwood J. S., Wood W. B. *J.A.M.A.*, 1943, 122, 1217.
- Kent G. T., Diefendorf H. W. *Am. J. med. Sci.*, 1945, 209, 640.
- Kern R. A., Wimberly N. A. *Am. J. med. Sci.*, 1953, 226, 357.
- Kerwin A. J. *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, 90, 25, 1418—1419.
- Киров, Дончев, Васильев. *Совр. мед.*, 1950, 9, 90.
- Kohn J. L. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1947, 14, 3, 460.
- Kohn S. E. *J.A.M.A.*, 1937, 109, 13, 1005.
- Kracke R. R. *Am. J. clin. Path.*, 1931, 1, 385—390.
- Kracke R. R. *J.A.M.A.*, 1938, 111, 1255—1259.
- Laache S. Z. *klin. Med.*, 1886, 32, 545.
- Ladd A. T. *New Engl. J. Med.*, 1962, 267, 26, 1357—1359.
- Lamb J. H. *Arch. Derm. Syph.*, 1945, 2, 93.
- Lambri R. Camphor eruptions. *Polyclin*, 1925, 32, 941.
- Landsteiner K., Chase M. W. *J. exp. Med.*, 1937, 68, 337.
- Landsteiner K., Chase M. W. *J. exp. Med.*, 1939, 69, 767.
- Landsteiner K., Chase M. W. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1941, 46, 223.
- Landsteiner K., Jacobs J. J. *J. exp. Med.*, 1935, 61, 643.
- Langdon E. *U. S. armed Forces med. J.*, 1950, 1, 210.
- Lawrence H. S. *Allergy and immunology. International textbook of Allergy.* Copenhagen, 1959.
- Leichtenstern. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1884, 52, 1476.
- Lenzer A. R., Lockie L. M., Becker C. F. *New Engl. J. Med.*, 1947, 236, 500.
- Lewin L. Побочное действие лекарств (пер. с нем.), 1894.
- Lichtenshtein L., Fox L. *J. Am. J. Path.*, 1946, 4, 22.
- Liebegott H. *Zbl. Neurol.*, 1954, 130, 189.
- Lindberg L. G., Norden A. *Acta med. scand.*, 1961, 170, 2, 195.
- Lipsett M. B., Goldman R. *Ann. intern. Med.*, 1954, 41, 5, 1075.
- Lisá M. *Csl. dermatol.*, 1956, 31, 5, 280.
- Longcope W. T. *Medicine*, 1943, 22, 251.
- Lust M. *Scalpel*, 1953, 106, 287.
- Lyons C. P. *J.A.M.A.*, 1943, 123, 16, 1007—1018.
- McGeachy T. E., Bloomer W. E. *Am. J. Sci.*, 1953, 14, 600.
- McLetchie N. G. B., Coward N. B. *Canad. Med. Ass. J.*, 1957, 76, 1018.
- Madison F. W., Squier T. L. *J.A.M.A.*, 1934, 102, 755.
- Мадьяр И. Заболевания печени и желчных путей. Будапешт, 1962.
- Mandel E. E., Bash F. P., Greengard J. *Arch. Pediat.*, 1948, 65, 13, 119.
- Mayer R. L. *J. Allergy*, 1949, 20, 159.
- Mayer P. S., Mosko M. M., Shutz P. J., Osterman F. A., Steen L. H., Baker L. A. *Jama*, 1953, 151, 351.
- Melvin K. E., Hovie K. N. *Brit. med. J.*, 1961, 5256, 869—870.
- Menville J., Archinard J. J. *J.A.M.A.*, 1937, 109, 13, 1008.
- Merkel G. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1885, XXVI, 3—4, 356.

- Meyer L. Pick S. Side effects of drugs. Amsterdam, 1962.
- Michie, Baillie H. W. C. Brit. med. J., 1945, 1, 554.
- Milian G. Presse méd., 1926, 34, 1575.
- Minetto E., Concina E. Min. Med., 1951, 2, 53, 801.
- Möeschlin S. Schweiz. med. Wschr., 1942, 510.
- Möeschlin S. Verh. dtsh. Kongr. inn. Med., 1954, 60, 253.
- Möeschlin S. Klinik und therapie der Vergiftungen. Stuttgart, 1956.
- Möeschlin S. Acta med. scand. Suppl., 1956, 312, 518.
- Möeschlin S. Agranulocytose und Antikörper. Nebenwirkungen von Arzneimittel auf Blut und Knochenmark. Stuttgart, 1957.
- Möeschlin S., Meyer H., Israels L. G., Tarr-Glorr E. Acta Haemat. (Basel), 1954, 11, 73.
- Möeschlin S., Wagner K. Acta Haemat. (Basel), 1952, 8, 29.
- Moore, Reed Цит. по П. Ф. Здроловскому.
- Moro, Keller. Klin. Wschr., 1935, 1.
- Muirhead E. E., Halden E. R., Groves M. Цит. по П. Минеру и К. Форлендеру.
- Müller R. Acta med. scand., 1945, 121, 95.
- Müller C. Acta med. scand., 1950, 135, 378.
- Munroe D. S. Canad. Med. Ass. J., 1958, 78, 12, 924.
- Murphy F. D., Kuzma B. F., Polley T. Z., Gril I. Arch. intern. Med., 1944, 73, 433.
- Murphy E. S., Mireles M. Arch. Path., 1962, 73, 5, 355.
- Nathan D. A., Meitus M. L., Capland L., Lev M. Ann. intern. Med., 1953, 39, 1370.
- Nelson L. M., Braslow E. Arch. Derm. Syph., 1953, 68, 328—332.
- Nowak T. S. Allergie und Asthma, 1959, 5, 1, 8.
- Obermayer F., Pic E. P. Wien. klin. Wschr., 1906, 19, 327.
- O'Brien D. J., Storey G. Brit. med. J., 1954, 3, 792.
- Odeberg B. Acta med. scand., 1965, 177, 2, 129—144.
- Opie E. L. J. Immunol., 1924, 9, 231.
- Opie E. L. J. exp. Med., 1924, 39, 459.
- Oswald N. C. Brit. med. J., 1963, 5371, 1489.
- Paine D. Arch. intern. Med., 1955, 96, 6, 768.
- Palmer W., Hanbury D. Brit. med. J., 1939, 1, 561.
- Palmer W., Woodall P. S. J.A.M.A., 1936, 151, 760.
- Parekh J. C., Adiga M. L. Indian. J. med. Sci., 1958, 12, 11, 898.
- Park R. G. Brit. med. J., 1944, 4381, 816.
- Patnaik R., Agrawal T. P. Indian. J. Derm., 1963, 29, 2, 117.
- Patterson A. Ann. Allergy, 1954, 12, 89.
- Paul A. M. New Engl. J. Med., 1955, 252, 128.
- Pelner L. J. Lab. clin. Med., 1942, 37, 1150.
- Perry H. M., Schroeder H. A. J.A.M.A., 1954, 154, 8, 670.
- Peshkin M. M. J.A.M.A., 1920, 75, 1133.
- Philpott O. S. Arch. Derm. Syph., 1947, 55, 4, 525.
- Pick F. J., Patterson J. F. Brit. med. J., 1953, 11, 4836, 605.
- Pillsbury D. M., Steiger H. P., Gibson J. E. J.A.M.A., 1947, 135, 1255.
- Pirquet C. Munch. med. Wschr., 1901, 30, 1457.
- Pitr K. Plzenský lék. sborn., 1961, 12, 121—124.
- Plum P. Clinical and experimental investigations in agranulocytosis. London, 1937.
- Plum P. Verh. dtsh. ges. inn. Med., 1935, 47, 208.

- Portier P., Richet Ch. C. R. Soc. Biol., 1902, 54, 170.
- Price D. E., McNairy D. J., White A. L. J.A.M.A., 1945, 128, 183.
- Pryor C. G., Burrell L. L. Brit. med. J., 1953, 46, 11, 1121.
- Pyle H. A., Rather H. J.A.M.A., 1944, 125, 903.
- Rabinovich J., Snitkoff M. C. J.A.M.A., 1948, 138, 7, 496.
- Raffeto J. F., Nichols S. J. Pediat., 1942, 20, 753.
- Rajka E. (ред.) Аллергия и алергические заболевания. Budapest, 1959; M., 1966.
- Rallison M. L., O'Brien J., Good R. A. Pediatrics, 1961, 28, 6, 908.
- Randolph T. G., Rawling E. F. A. J.A.M.A., 1944, 126, 166.
- Raska B., Jodl J., Misarova Z. Cskl. Pediat., 1960, 1, 54.
- Reichlin S., Loveless M. H., Kane E. G. Ann. intern. Med., 1953, 38, 113.
- Restorff H. V. Arch. exp. Path. Pharmac., 1942/43, 200, 195.
- Rich A. R. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1942, 71, 123.
- Rich A. R. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1942, 71, 375.
- Rich A. R. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1945, 77, 43.
- Richardson J. H., Alderfer H. H. New Engl. J. Med., 1963, 268, 15, 809.
- Ricord Цит. по Е. Н. Миракянц.
- Riley J. F. Pharmacol. Rev., 1955, 7, 267.
- Roberts St. R., Kracke R. R. J.A.M.A., 1930, 95, 780—787.
- Robinson B. R. J.A.M.A., 1964, 189, 3, 239—240.
- Rogers E. B. J.A.M.A., 1938, 111, 2290.
- Rollinghoff W. Klin. Wschr., 1949, 27, 553.
- Rosberg M. Acta Med. scand., 1946, 126, 185.
- Rosenfeld J. et al. Am. Heart J., 1957, 53, 3, 463—471.
- Rosental N., Fogel F. J.A.M.A., 1939, 113, 7, 584.
- Rössle R. Klin. Wschr., 1932, 20, 21.
- Rössle R. Klin. Wschr., 1933, 15, 3—10.
- Rostenberg A. Arch. Derm. Syph., 1954, 69, 400.
- Rotter W. U., Wagner L. Münch. med. Wschr., 1952, 95, 345.
- Sauerbrei H. U. Z. Kinderheilk., 1951, 70, 2.
- Scheitlin W., Jeannert P. Schweiz. med. Wschr., 1957, 26, 881.
- Schmid M. A. Zbl. inn. Med., 1953, 86, 4, 463—482.
- Schultze-Rhonhof F. Zbl. Gynäk., 1951, 73, 5a, 620—623.
- Seife M., Leon J. L. J.A.M.A., 1954, 155, 12, 1059.
- Selye H. General adaptation syndrome and the diseases of adaptation. Montreal, 1950.
- Selye H. The story of the adaptation syndrome. Montreal, 1952.
- Sepúlveda G., Alarcón R., Guzmán C. Rev. Med. de Chile, 1952, 80, 463.
- Sexton D. L., Pike G. M., Nielson A. J.A.M.A., 1941, 116, 700.
- Seymour W. B. Arch. intern. Med., 1937, 59, 952.
- Sher D. A. Minnesota Med. J., 1958, 41, 32.
- Sherman W. B. J. Med. Sci., 1947, 3, 586.
- Shipp Цит. по П. Ф. Зродовскому.
- Short C. L., Bauer W. Ann. intern. Med., 1933, 6, 1449.
- Sidi E., Longueville R. Sem. Hôp. Paris, 1954, 15, 1579.
- Spain D. M., Clark T. B. Ann. intern. Med., 1946, 25, 732.
- Spring M. J.A.M.A., 1951, 147, 12, 1139.
- Steele J. M. New York State J. Med., 1950, 50, 24, 2963.

- Steinberg C. L., Bohrod M. G., Roodenburg A. L. J.A.M.A., 1953, 153, 1, 33.
- Steinberg C. L., Bohrod M. G. J.A.M.A., 1953, 152, 33.
- Streicher E. Dtsch. med. Wschr., 1964, 89, 9, 429—436.
- Strom J. Acta Pediat., 1957, 46, 387.
- Strozza J. A. J.A.M.A., 1946, 130, 1071.
- Stryker W. A. J.A.M.A., 1940, 114, 953—954.
- Suchett-Kaye A. L. Brit. med. J., 1950, 4655, 704.
- Sullens W. E. U. S. Nav. Med. Bull., 1945, 45, 752.
- Sulzberger M. B., Kanof A., Baer R. L. J. Allergy, 1947, 18, 92.
- Sutcliffe J. Brit. J. Radiol., 1955, 28, 330, 314—316.
- Swineford O. J. J. Allergy, 1937, 8, 607.
- Summers W. Так называемые «коллагенозы» и другие системные поражения соединительной ткани как проявление повышенной чувствительности. A. symposium. Org. by Council Int. Org. Med. Sci., 1957.
- Tedder J. N. Arch. Derm. Syph., 1937, 39, 217—227.
- Terplan K. L., Javert C. T. J.A.M.A., 1936, 106, 529.
- Thaddea S., Zoloff R. Цит. по Heuchel G., 1957.
- Thomson J. A. Lancet, 1963, II, 7315, 978.
- Tolmach J. A., Frank S. B. J. invest. Dermat., 1949, 12, 2, 81—82.
- Тодоров Т. Хирургия (София), 1965, 2, 248—249.
- Urbach E. Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Vienna. W. Mandrich, 1934.
- Urbach E. Allergie und allergische Krankheiten, 1935.
- Van Rijssel T. G., Meyer L. Acta Med. scand., 1948, 132, 251.
- Van Wyk J. J., Hoffman C. R. Arch. intern. Med., 1948, 81, 605.
- Vartan C. K., Discombe G. Brit. med. J., 1940, 1, 525.
- Waldbott G. L., Blair K. E., McKeever R. Ann. Allergy, 1953, 11, 199—203.
- Wallbach G. Ergebn. inn. Med. u. Kinderh., 1932, 44, 434—498.
- Walsh J. R., Zimmerman H. J. Blood, 1953, 8, 65.
- Waugh D. Am. J. Path., 1952, 28, 437.
- Welch H., Lewis C. H., Kerlan J., Putnam L. E. Antibiot. and Chemother., 1953, 3, 9, 891.
- Wells J. L. U. S. Nav. Med. Bull., 1948, 48, 886.
- Westmorelam. Цит. по Л. Н. Машкиллейсон и Е. Я. Герценбер.
- Widow W. Folia haemat. (Lpz), 1957, 74, 347—377.
- Wile V., Benson J. A. Ann. intern. Med., 1940, 13, 1243.
- Winer Arch. Derm. Syph., 1951, 63, 347—357.
- Wold W. E., Zahn D. W. Am. Rev. Tuberc., 1959, 74, 3, 445.
- Zeh E. Allergie u. Asthma, 1963, 9, 4/5, 252.
- Zingale S. B. et al. Arch. intern. Med., 1963, 112, 1, 63—66.
- Zitka M., Daliba H. Vnitřní Lekarství, 1963, 9, 4, 386.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
<i>Глава I</i>	
Основные данные по истории вопроса	8
Современные представления о патогенезе лекарственной болезни	21
<i>Глава II</i>	
Краткая общая характеристика лекарственной болезни	40
Начало болезни	47
<i>Глава III</i>	
Клинические проявления лекарственной болезни. Поражения различных органов и систем	49
Кожные высыпания и поражение слизистых оболочек	52
Лихорадка	57
Изменения крови	64
Поражение лимфатических узлов и селезенки	79
Поражение суставов	82
Поражение сердечно-сосудистой системы	84
Поражение органов дыхания	102
Поражение почек	112
Поражение печени	123
Поражение желудочно-кишечного тракта	131
Поражение периферической и центральной нервной си- стемы	138
Поражение других органов и систем	147
<i>Глава IV</i>	
Течение и клинические варианты лекарственной болезни	149
Анафилактический шок	150
Ангионевротический отек	156
Острая гемолитическая анемия	159
Бронхиальная астма	163
Лекарственная непереносимость типа сывороточной бо- лезни	166
Лекарственная болезнь и системные сосудистые заболе- вания	170
Лекарственная болезнь и ретикулозы	178
<i>Глава V</i>	
Прогноз и основные морфологические проявления лекарст- венной болезни	191
Выздоровление	192

Хроническое течение	194
Причины смерти больных	197
<i>Глава VI</i>	
Диагноз и дифференциальный диагноз	206
Токсикоз и лекарственная болезнь	207
Лекарственная аллергия и инфекционные заболевания	211
<i>Глава VII</i>	
Принципы лечения и профилактики лекарственной болезни	218
<i>Глава VIII</i>	
Заключение	228
Литература	243

74806

БИБЛИОТЕКА
~~МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА~~
 г. Алматы

ADTI
 AXB-RESURS MARKAZI
 INV № 7394

СЕВЕРОВА ЕЛЕНА ЯКОВЛЕВНА
**НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ БОЛЬНЫХ
НА ЛЕКАРСТВА**
(Лекарственная болезнь)

Редактор *Л. И. Несговорова*
Техн. редактор *Н. С. Кузьмина*
Корректор *Е. А. Круглова*
Художественный редактор *Н. И. Сняжкова*
Переплет художника *В. Г. Германа*

Сдано в набор 30/1 1969 г. Подписано к печати
31/III 1969 г. Формат бумаги $84 \times 108 \frac{1}{32} = 8,00$
печ. л. (условных 13,44 л.) 14,70 уч.-изд. л.
Бум. тип. № 2. Тираж 15 000 экз. МП-74.

Издательство «Медицина», Москва, Петрове-
ригский пер., 6/8

Заказ 120. 11-я типография Главполиграфпрома
Комитета по печати при Совете Министров СССР,
Москва, Нагатинская ул., д. 1.

Цена 98 коп.