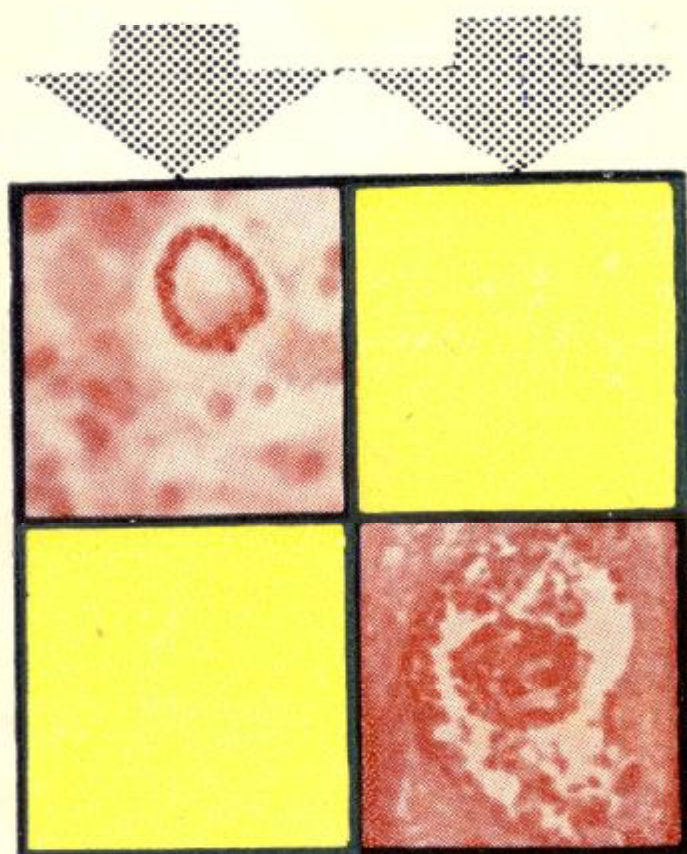


Е.Я. Северова, Л. С. Велишева

ВОПРОСЫ ПРИОБРЕТЕННОЙ АЛЛЕРГИИ В СУДЕБНО- МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ



Е.Я. Северова, Л.С. Велишева

**ВОПРОСЫ ПРИОБРЕТЕННОЙ
АЛЛЕРГИИ В СУДЕБНО-
МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ**



Москва
«Медицина»
1972

УДК 616-056.3-021.5-079.6

В книге излагаются современные представления об антигене, антителах, сенсibilизации, реакции антиген—антитело и т.д., а также общие принципы их экспертной оценки.

Некоторые главы посвящены таким формам аллергических состояний, которые наиболее часто являются предметом экспертной оценки — медикаментозная аллергия, аллергии к холоду и укусам насекомых. В них приведено большое количество фактических данных, подчеркивающих независимость развития подобных состояний от дозы и характера антигена, а также связь их с особенностями реактивности организма.

В работе описаны поражения внутренних органов при лекарственной аллергии, данные об экспертизе живых лиц при аллергических состояниях и их последствиях, принципы экспертизы местных аллергических реакций, а также определены критерии судебно-медицинской оценки аллергических состояний в связи с осложнениями лекарственной терапии.

Введение

В последние десятилетия значительно участились случаи аллергических заболеваний, а также обусловленных ими неблагоприятных, в том числе смертельных, исходов. По ориентировочным данным, в США 15 млн. человек страдают аллергическими заболеваниями, у 30—40 млн. человек периодически развиваются разнообразные аллергические реакции (А.Д. Адо, 1970; A. Rowe et S. Rowe, 1963; Seropian, 1963); в ФРГ у 20% населения периодически возобновляются аллергические заболевания. Широко распространены такие болезни, как бронхиальная астма, сенная лихорадка и др.

Аллергические страдания все чаще становятся причиной смерти. По данным Feinberg (1961), в США ежегодно только от анафилактического пенициллинового шока умирают несколько сот человек, в ФРГ — более 70.

Участившиеся случаи аллергических заболеваний среди населения привлекли пристальное внимание врачей и исследователей. Практическая диагностика и лечение аллергических состояний имеют значительно большие успехи, чем экспериментально-теоретическая разработка данной проблемы. Установлено, что среди аллергических заболеваний особенно большое место занимают процессы, связанные с приобретенной под воздействием факторов внешней среды перестройкой реактивности организма человека. Причиной этого оказалось значительное увеличение числа биологически активных воздействий в окружающей современного человека среде и разнообразие способов их поступления в организм — контактно, внутрь, аэрогенно, путем инъекций и т.д. (И. В. Давыдовский, 1961).

Приобретенные аллергические состояния относятся к тем формам патологии, которые имеют разнообразную этиологию и проявляются весьма разнородной клинико-анатомической картиной. Хотя многие вопросы патогенеза аллергических процессов изучены еще недостаточно, тем не менее они занимают очень большое место в клинике и в практике многих врачей различных специальностей, в том числе и судебных экспертов.

Судебно-медицинское значение аллергические процессы и связанные с ними неблагоприятные исходы приобретают в связи с тем, что эти состояния чаще всего развиваются неожиданно и тем самым дают повод к предположению о насильственном характере заболевания или смерти. Возникновение таких состояний после различных лечебных процедур у тех больных, у которых до того основной патологический процесс протекал благоприятно, вызывает у родственников пострадавшего предположение о неправильном лечении, что обычно и служит причиной возбуждения так называемых врачебных дел.

Таким образом, самые разнообразные проявления аллергических процессов становятся объектом судебно-медицинского исследования и в связи с этим компетенцией эксперта. Судебно-медицинская экспертиза аллергических состояний является по существу самостоятельным разделом экспертной практики. Проведение подобной экспертизы осложняется отсутствием четких критериев аллергических поражений.

Основная цель настоящей работы — помочь судебному медику в анализе причин заболеваний и смерти, в генезе которых определенную роль могла сыграть приобретенная повышенная чувствительность организма пострадавшего к тем или иным факторам внешней среды. Работа не претендует на роль справочника, в котором можно найти ответы на все вопросы, возникающие в столь сложной области, как экспертиза приобретенной аллергии. Так, наличие обобщающих руководств по аллергологии (А.Д. Адо, 1970; Rajka, 1966) позволяет нам не затрагивать теоретические основы этого учения, а ограничиться критическим изложением лишь некоторых его положений, необходимых для решения экспертных задач.

Особое внимание в работе уделено экспертным доказательствам состояния аллергии и методам изучения этого вопроса в судебно-медицинском отношении. К числу экспертных доказательств аллергических состояний отнесены материалы дела, результаты судебно-медицинского освидетельствования пострадавших, данные судебно-медицинского исследования трупов, а также судебно-химических, судебно-гистологических и других дополнительных исследований, в том числе и вещественных доказательств.

Среди обстоятельств дела для эксперта особое значение имеют данные анамнеза, свидетельствующие о бытовых и профессиональных контактах с аллергенами, признаках возникающей сенсибилизации организма и т.п., а также клинические данные о развитии аллергического процесса;

поэтому детальное изучение поликлинических карт, историй болезней, протоколов допросов медицинских работников является неотъемлемой частью экспертизы приобретенных аллергических реакций.

Освидетельствование лиц, перенесших аллергическое состояние, наряду с изучением медицинских документов о причине, характере и клинических проявлениях аллергического состояния предусматривает квалифицированное экспертное обследование с привлечением в случае необходимости специалиста-аллерголога. Чаще всего в подобных случаях перед экспертом возникают вопросы достоверности диагноза аллергического состояния или его осложнений и степени тяжести возникших повреждений.

При судебно-медицинском исследовании трупа погибшего от аллергических поражений лица необходимо обращать особое внимание на отыскание морфологических аргументов аллергических состояний (следы высыпаний, шелушение, некрозы и др.). Следует считать обязательным проведение судебно-гистологического исследования тканей трупа, направленного на выявление микроскопических доказательств аллергии (эозинофильных васкулитов, фибриноидного некроза стенок сосудов и др.). К сожалению, морфологические доказательства аллергии все еще мало изучены, поэтому экспертный анализ всегда должен производиться комплексно, с учетом клинических данных.

Судебно-химические, судебно-гистологические и иные дополнительные исследования имеют существенное значение для отличия аллергических состояний от отравлений или заболеваний, которые сами по себе могли явиться причиной внезапного тяжелого осложнения или смертельного исхода.

Основной раздел данной работы содержит характеристику важнейших клинических проявлений, особенностей течения и исходов, а также принципов распознавания и экспертной оценки тех видов аллергических процессов, которые наиболее часто встречаются в судебно-медицинской практике. В книге охарактеризованы аллергия к медикаментам, секретам насекомых и холоду.

Медикаментозная аллергия приобретает все большее значение в судебной медицине. При этом в поле зрения эксперта попадают не только острые аллергические состояния, явно связанные с введением в организм человека лекарств, но и замедленные ее варианты, представляющие известные диагностические трудности и для лечащих врачей, и для экспертов.

Аллергия к секретам насекомых и термическим воздействиям реже является предметом судебно-медицинского рассмотрения, однако подобные состояния встречаются и в селах, и в городах. К сожалению, они пока не всегда получают правильное освещение, как, например, при аллергии к холоду. В случаях смерти от подобных состояний, как правило, ее причиной признается острая сердечно-сосудистая недостаточность без указания генеза.

Другие разделы приобретенной аллергии пока совсем не представлены в судебной медицине, что, возможно, не случайно. Так, вопросы профессиональной аллергии, хорошо известной врачам ряда других специальностей, успешно разрешаются при жизни больных в специальных ВТЭК, где обычно находят разрешение все вопросы как лечебного, так и профессионально-трудового характера. Ведь профессиональная аллергия чаще всего имеет характер приобретенных реакций с поражением преимущественно кожных покровов.

Не ясна причина отсутствия судебно-медицинских материалов о полинозах. Распространенность полинозов среди населения достаточно велика и, по заключению аллергологов (А.Д. Адо, 1970), в настоящее время полинозы в форме различных аллергических заболеваний во многих странах, в том числе и в СССР, получают значительно большее распространение, чем в прежние годы. Так, по данным Feinberg (1946), в США 2,5% населения страдает полинозами. Maternowsky и Methews (1962) указали, что в 1960 г. среди студентов Мичигана полинозы отмечались у 19,2% обследованных. Более 1% населения страдает полинозами в Англии, Франции, странах Латинской Америки. По данным М.М. Ханбердыева (1963), увеличивается заболеваемость полинозами и в нашей стране.

Среди причин увеличения частоты полинозов, помимо распространенности аллергической конституции и повышения реактивности населения вследствие широко-

го применения сенсibilизирующих факторов — антибиотиков, полимеров, красителей и т.п., указывается на повышение запыленности воздуха населенных мест пылью растений, поступающей или в течение всего года, например в Бразилии, или периодически, например в Узбекистане.

Аллергологи изучают полинозы более разносторонне, но данных об их роли в судебно-медицинской практике пока еще нет. Между тем трудно объяснить отсутствие случаев внезапной смерти вследствие полинозов, особенно если учесть, что они представляют собой типичные аллергические реакции немедленного типа. Попадая в организм сенсibilизированного человека, пыльца растений в течение нескольких минут вызывает гиперемию, отек и гиперсекрецию слизистых оболочек, сокращение гладкомышечных органов (bronхи, иногда желудочно-кишечный тракт, мочевого пузыря и т.п.), иногда артериол (сосудистые кризы аллергического происхождения). Современными исследованиями (Ю.А. Порошина, 1964; Sternberg, 1959; S. Rowe et A. Rowe, 1961) установлено, что заболевания полинозами не ограничиваются поражениями слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз (сенной катар), а выражаются также другими, хорошо известными аллергическими синдромами (бронхиальная астма, крапивница, гастроэнтерит, поражения мочевого пузыря, мигрень, радикулоневрит, эпилептиформные припадки и т.п.). Отсутствие описаний острых шоковых реакций при полинозах остается неясным. Можно думать, что отсутствие судебно-медицинских данных об экспертизе полинозов объясняется недостаточным анализом клинических материалов при этого рода явлениях.

Аналогичная ситуация существует, по-видимому, и при пищевой аллергии.

Могут ли доброкачественные продукты питания вызвать смерть или хотя бы тяжелые расстройства здоровья людей? Установлено, что при индивидуальной непереносимости отдельные безвредные в общем продукты питания также вызывают весьма сложные сосудистые и иные реакции. Общеизвестно, что в физиологических условиях процесс переваривания и всасывания пищи изменяет сосудодвигательную реакцию, общий тонус организма, состояние высшей нервной деятельности, а тот или иной пищевой продукт при индивидуальной сверхчувствительности вызывает не только диспепсические расстройства, но сосудистые нарушения типа крапивницы и даже системного васкулита или шоковой реакции. В литературе имеется ряд описаний аллергических реакций после приема в пищу печени, симулировавших острые хирургические заболевания. Так Schottle (1940) сообщил о нескольких подобных больных.

У одного из них, мужчины 63 лет, было подозрение на прободение язвы желудка, в связи с чем ему была произведена экстренная лапаротомия. В брюшной полости обнаружено значительное количество прозрачного экссудата с фибринозными хлопьями. Желудок был не изменен, а у места перехода горизонтальной части двенадцатиперстной кишки в восходящую стенка была пропитана желчью. Печень отечна. Желчный пузырь был большой, широкий, сигмообразной формы, при надавливании не освобождающийся от содержимого. В остальном брюшная полость без особенностей. Произведено субсерозное удаление желчного пузыря. Через 7 часов больной умер.

При патологоанатомическом исследовании выявлены признаки острого холецистита и гепатита. При гистологическом исследовании — отек и лейкоцитарная инфильтрация стенки желчного пузыря и стромы печени, жировое перерождение клеток печени. Дополнительным исследованием установлено, что больному был сенсibilизирован к блюдам из печени, а накануне он ел ливерную колбасу.

У другого больного при аналогичных условиях возникла кровоточащая язва желудка.

Н.В. Адрианова и Ю.А. Самушия (1968) сообщили о мальчике 11 лет, страдавшем аллергией к яичному белку. Ребенок умер от острого отека гортани после того, как съел кусочек торта.

Хорошо известно, что некоторым продуктам питания животного происхождения особенно свойственны те или иные проявления непереносимости, например возникновение эозинофилии при употреблении в пищу печени, повышение температуры при употреблении свиного желудка, обширные ангионеврологические отеки вследствие сенсibilизации к яйцам, геморрагический васкулит на почве сверхчувствительности к рису и пшенице, дерматиты после применения молока и картофеля и т.д.

Лица с аллергией к различным пищевым веществам составляют значительную прослойку среди населения, однако обращает на себя внимание отсутствие соответствующих судебно-медицинских данных.

Таким образом, изложенные в настоящей работе материалы позволяют сделать достаточно обоснованное заключение о том, что учение об аллергии, особенно разрабатываемое в медицине в последние годы, имеет большое научно-практическое значение и для судебной медицины. Однако не все разделы его имеют при этом одинаковое значение. Вследствие все возрастающей частоты распространения этих заболеваний особенно большое значение имеет приобретенная аллергия, в особенности к лекарствам, холоду и секрету насекомых. При разработке вопросов судебно-медицинской аллергии удалось подчеркнуть несколько важных закономерностей, например роль поражения различных органов в танатогенезе при аллергических реакциях.

Наряду с решением вопросов, выдвигаемых судебно-следственными органами перед экспертизой, судебные медики должны всемерно оказывать помощь органам здравоохранения в профилактике и распознавании приобретенных аллергических состояний. В этой связи необходимо, чтобы о всех случаях экспертных исследований по поводу подобных состояний и их исходов были информированы органы здравоохранения, разумеется, с соблюдением действующих процессуальных положений (разрешение органов следствия) через начальника бюро судебно-медицинской экспертизы. Большое значение при этом приобретают материалы экспертных комиссий, проводимых с участием врачей-аллергологов.

В настоящее время назрела необходимость шире ознакомить с аллергическими состояниями врачей различных специальностей, студентов медицинских вузов.

Вопросы экспертизы аллергии должны составить самостоятельный раздел судебной медицины.

Только совместная деятельность специалистов различных медицинских профессий с участием, естественно, судебно-медицинских экспертов будет способствовать своевременному распознаванию, рациональному лечению аллергических состояний и проведению широких профилактических мероприятий по борьбе с ними.

Авторы выражают надежду, что данная работа поможет судебно-медицинскому эксперту в проведении исследований аллергических состояний и их исходов, возбудит интерес к рассматриваемой проблеме и будет способствовать повышению качества экспертных заключений.

Избранные вопросы иммунологии применительно к задачам судебно-медицинского исследования

Когда врач или судебно-медицинский эксперт стремится определить у человека истинную причину неожиданно развившегося расстройства здоровья или смерти, он прежде всего решает вопрос об отсутствии или наличии внезапных повреждающих организм внешних воздействий.

Организм человека постоянно находится в соприкосновении с самыми различными факторами окружающей среды — светом, теплом или холодом, разнообразными химическими веществами, биологическими агентами и т.п. При этом внешние факторы воздействуют на него различными путями: 1) физическим, например механически действует атмосферное давление, термически — температура окружающей среды; 2) химическим — различные вещества, вступающие в химические реакции с составными частями клеток или тканей организма, а также взаимодействующие с различными активными веществами организма, нарушая их функцию. Химические вещества могут действовать в организме и по принципу конкурентного антагонизма, вытесняя физиологические вещества в тех или иных обменных процессах. Подобные отношения известны, например, для сульфаниламидов и парааминобензойной кислоты; 3) биологическим, например гельминты, простейшие, бактерии, вирусы.

Действие природных факторов воспринимается организмом человека как непосредственно, так и опосредованно — через сложные системы регуляции. В известных пределах организм человека хорошо адаптирован ко многим воздействиям окружающей среды. Поэтому непосредственное воздействие внешних факторов вызывает отклонения от нормальной деятельности организма лишь в случаях достижения ими непереносимой организмом (токсической в широком смысле слова) интенсивности. При опосредованном восприятии изменения в деятельности организма могут возникать при привычном (физиологическом) воздействии тех же факторов.

Повреждения организма, вызывающие болезнь или представляющие угрозу для жизни, могут возникать как вследствие воздействия факторов непереносимой организмом интенсивности, так и в результате его повышенной чувствительности — сенсibilизации к небольшим или даже малым по силе раздражениям. По своей природе последнее существенно отличается от более простого, прямого повреждающего действия факторов внешней среды.

Под влиянием той или иной степени токсического воздействия различных окружающих факторов в деятельности отдельных клеток, органов или тканей, а иногда и всего организма наступают существенные изменения. Вначале эти изменения бывают только количественными — возбуждение или торможение их деятельности, а в дальнейшем при продолжении этого действия они переходят в качественные — изменение структуры, вплоть до некроза отдельных клеток, участков ткани, органа или смерти организма.

Различают местное и резорбтивное токсическое действие внешних факторов.

Под местным действием подразумевается вся совокупность явлений, которая развивается на месте непосредственного приложения внешнего фактора, например обморожение открытых частей тела при действии низких температур, воспаление с некрозом на месте попадания кислоты или щелочи, электрическая метка на месте действия тока.

Под резорбтивным действием понимают распространенные эффекты, которые возникают в результате действия на организм внешнего фактора после всасывания его в кровь или через нервную систему, например подавление функции дыхательного центра при всасывании препаратов опиума.

Число факторов, способных вызвать местное поражение тканей, очень велико. Это прежде всего ряд химических веществ, как органических, так и неорганических, физические воздействия (тепло, холод, некоторые виды излучений), травмирующие факторы и др. При контакте с живыми тканями эти воздействия вызывают изменения чувствительности (боль, онемение), сосудистые и рефлекторные реакции, а также в зависимости от силы действия, экспозиции и сопротивляемости тканей — их повреждение. Раздражающие факторы повреждают ткани в разной степени, вызывая вначале воспаление и позднее некроз их. Одни из этих факторов действуют на ткани химическим путем, вступая в различные реакции с компонентами протоплазмы клеток, например кислоты дегидратируют протоплазму, щелочи растворяют ее белки, галоиды вызывают окисление некоторых веществ, входящих в состав тканей, и т.п. Действие других факторов, индифферентных в химиче-

ском отношении (кураре), ограничивается при определенных условиях специфическим влиянием на рецепторные образования. Воздействия такого рода представляют особый интерес, так как, раздражая окончания афферентных нервов, они являются, по И.П. Павлову, исходным пунктом рефлекса. Следовательно, раздражение окончаний чувствительных нервов сопровождается рефлекторными явлениями, в результате которых могут возникнуть функциональные изменения в физиологических системах организма.

Помимо местного действия, эти факторы оказывают влияние на организм гуморальным путем, так как образующиеся при повреждении тканей продукты распада обладают физиологической активностью и также вызывают изменения в деятельности ряда органов.

В одних случаях результаты чрезмерного действия внешних факторов полностью обратимы, а вызванные их действием изменения функций органов и систем проходят бесследно. В других случаях в результате действия этих факторов возникают более стойкие, а иногда и необратимые изменения, которые и принято обозначать как повреждение.

Повреждающие действия различных факторов внешней среды в настоящее время имеют различные наименования, что в известной мере отражает издавна подмеченную специфичность действия каждого из них. Так, повреждающее действие химических факторов названо отравлением, повреждающее действие тепла получило название ожога¹, холода — отморожения или переохлаждения, некоторых лучей (рентгеновых, ультрафиолетовых и др.) — облучения и т.п.

Аллергия — это один из способов опосредования животным организмом действия факторов внешней среды.

Н.Д. Стражеско (1938) определял аллергию как понятие сугубо клиническое. Он считал, что аллергия — это измененная способность реагировать, которую приобретает организм после перенесенной болезни или предварительного введения чужеродных ему веществ. Основу этой способности составляют процессы специфической (в отдельных случаях параспецифической или иной неспецифической) перестройки иммунологической системы организма. В результате этого организм приобретает свойство своеобразного избирательного отношения к определенным факторам внешней среды, имеющим свойства антигена. При этом во взаимоотношениях между сенсibilизированным организмом и фактором-антигеном исчезает жизненно привычная адекватность между химической или, реже, физической природой действующего фактора и характером ответной реакции организма, между временем действия раздражителя и появлением симптомов ответной реакции на него, между дозой действующего фактора и степенью выраженности ответной реакции организма, между экспозицией его действия и продолжительностью течения возникшего реактивного процесса. Так, при действии самых разнообразных физических и химических факторов-антигенов возникает синдром, общий для любого сенсibilизированного организма. По-видимому, химическая природа антигена имеет значение лишь в более частных случаях, например в определении антигенных свойств или некоторого своеобразия клинических проявлений при медикаментозной аллергии. В результате причиной тяжелого состояния может оказаться и непатогенный для большинства людей фактор, например цветочная пыльца, и наоборот, организм остается здоровым при действии обычно вредного фактора (например, дифтерийного токсина в иммунизированном организме). Проявления, аллергической реакции могут возникнуть не только вслед за действием антигена на организм, но и в те периоды, когда раздражителя в организме уже нет, как это бывает при сывороточной болезни. Доза разрешающего воздействия антигена, собственно вызывающего различные клинические проявления аллергии, в том числе и смертельный анафилактический шок, может быть очень мала — вне всякого соответствия с тяжестью вызываемых ею явлений. Клиническая картина аллергической болезни развертывается как бы независимо от силы раздражителя.

Различие в механизмах токсического и аллергического действия разнообразных факторов внешней среды общепризнанно. Следует считать неоправданным распространение в практике судебно-медицинской экспертизы понятия «токсическое действие» на проявления аллергии вообще и лекарственной аллергии в особенности. Квалификация смертельного анафилактического шока, гемолитического криза, феномена Артюса и т.п. как интоксикации лекарствами направляет следственные действия по ошибочному пути. Современные знания по этому вопросу вполне позволяют в большинстве случаев разграничивать токсическое и аллергическое действие лекарств, не исключая возможности их совместного возникновения и трудности разграничения этих действий в

¹ В переносном смысле слово «ожог» иногда употребляется для обозначения местного раздражающего действия щелочей и кислот — так называемые химические ожоги.

отдельных случаях. Это тем более возможно, что токсическое действие того или иного фактора в определенных пределах исключает развитие аллергической реакции. Сопоставление основных различий токсического и аллергического процесса на примере ответных реакций на лекарства представлено в табл. 1.

Данные, приведенные в табл. 1, показывают, что отличительной особенностью токсических процессов является достаточно четкая специфичность их клинических и морфологических данных. Этим они и отличаются от собственно аллергических заболеваний и состояний, которые, будучи сами вызваны различными антигенами, вызывают мало отличимые по клиническим проявлениям и течению заболевания; вместе с тем при одном и том же антигене характер и симптоматика заболевания могут быть настолько различными, что их принимают за самостоятельные заболевания.

Таблица 1

**СХЕМА ОТЛИЧИТЕЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
(ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ) И ЛЕКАРСТВЕННОГО ОТРАВЛЕНИЯ
(ПО Е.М. ТАРЕЕВУ, 1964)**

Показатели различия	Лекарственная болезнь	Лекарственное отравление
Характеристика процесса	Неспецифический клинический синдром, общий для всех лекарств	Специфический клинический синдром, резко различающийся при различных лекарствах
Зависимость между дозой медикамента и тяжестью течения	Несоответствие дозы (разрешающей) препарата тяжести синдрома, редкое неожиданное осложнение	Соответствие дозы (или концентрации в организме) лекарства степени отравления
Значение повторности приемов лекарств	Развитие лекарственной болезни при повторных приемах ранее хорошо переносившегося препарата	Независимость от повторности введения, в дальнейшем ослабление (привыкание)
Иммунологические особенности	В организме образуются антитела, выявляемые реакциями антиген — антитело, кожными и другими аллергическими пробами	Антитела не вырабатываются
Экспериментальное моделирование	Экспериментально не вызываются или воспроизводятся частично, после тщательной подготовки животных	Четко воспроизводятся в эксперименте в точном соответствии с дозой лекарства
Предрасполагающие факторы	Аллергические заболевания в прошлом	Выделительная недостаточность
Лечение	Антигистаминные средства, гормоны и другие противоиммунные средства	Антидоты, вымывание, гормоны
Профилактика	Ограничение необоснованного приема лекарств	Тщательный учет количества принятого лекарства

Токсические процессы хорошо известны судебно-медицинским экспертам. В то же время в периодической печати имеются лишь отдельные сообщения о случаях аллергических реакций без попыток их должного теоретического обоснования. В известной мере это объясняется определенной незавершенностью самого учения об аллергии.

За 60—65 лет своего существования учение об аллергии проделало значительный путь от попыток объяснить аллергические феномены известными в то время статическими понятиями — интоксикацией, инфекцией, травмой — до современных представлений об иммунологических процессах. В настоящее время хорошо известно, что однотипные иммунные механизмы при одних условиях могут быть полезны и осуществлять защитные функции организма, при других условиях они могут быть вредны и являться причиной тяжелых аллергических заболеваний (рис. 1). Так, при введении в организм, например, сыворотки крови возникают явления как иммунитета, так и аллергии. В основе как защитных, так и патологических процессов оказываются общие механизмы развития. Дифференциация их сложна ввиду возможности ряда промежуточных состояний между ними, так как в организме нет процессов абсолютно полезных и абсолютно вредных.

Определение в каждом конкретном случае соотношения между иммунитетом и аллергией, считающимися независимыми друг от друга, вопрос нелегкий. С биологической точки зрения это разделение кажется искусственным. Эти состояния неразделимы и с иммунологической точки зрения, так как их развитие обеспечивается едиными механизмами. Однако с клинической точки

зрения разделение этих двух состояний обосновано, так как симптоматика их совершенно различна.

Вот почему аллергия при всей своеобразности вначале была изучена клиницистами и лишь позднее стала известна экспериментаторам. Возможности экспериментального изучения аллергических процессов и в настоящее время довольно ограничены. Достаточно напомнить, что в эксперименте у животных закономерно воспроизводится лишь белковый анафилактический шок. Поэтому клинические данные по этому вопросу являются основой современной характеристики данной проблемы, а клинические закономерности служат неизменным основанием для решения многих судебно-медицинских вопросов аллергии.

Клинические проявления аллергических состояний довольно характерны и вполне допускают их прижизненную диагностику и ретроспективную квалификацию. Однако и в клинической, как, впрочем, и в морфологической трактовке необходимо подчеркнуть все еще значительную нечеткость границ этой патологии. Лишь наиболее общие реакции на антиген (крапивница, бронхиальная астма, ангионевротические нарушения, анафилактический шок с глубоким падением артериального давления и т.п.) имеют известную определенность. Именно эти клинические синдромы аллергии вполне допускают их правильную оценку в каждом случае. В то же время симптоматика современной аллергии продолжает меняться и до настоящего времени. Так, в нее стали включать поражения внутренних органов, васкулиты, системные сосудистые и ретикулоэндотелиальные заболевания. По мнению Е.М. Тареева (1964) и Rajka (1966), лекарственная аллергия, например характеризуется весьма разнообразными клиническими проявлениями.

Rajka предлагает следующие критерии аллергических состояний: 1) пароксизмальное течение; 2) выраженные общие симптомы с лихорадкой; 3) положительный лейкопенический тест Видаля при введении предполагаемого антигена, особенно алиментарной или физической природы; 4) тромбоцитопения после введения антигена в организм (при лечении АКТГ или стероидными гормонами тромбоцитопении не наступает); 5) выраженная эозинофилия при введении даже небольших доз антигена; немедленная эозинофильная реакция при аллергии раннего типа. При оценке этого теста необходимо учитывать также абсолютное количество эозинофилов в крови, их содержание в костном мозге, секретах различных органов и в тканях при гистологическом исследовании; 6) более или менее характерная гистологическая картина (признаки серозного воспаления, образование гранулем, фибриноидное перерождение и т.п.) пораженных органов; 7) признаки повышенной активности ретикулоэндотелия в виде гиперплазии плазмоцитарных, лимфоидно-ретикулярных клеток в лимфатических узлах, селезенке и костном мозге; 8) повышенное содержание глобулинов, особенно β - и γ -глобулинов, в плазме крови; 9) положительные результаты экспозиционных и провокационных проб с учетом очаговых и общих реакций или в отдельных случаях проб с элиминацией (исключением) подозреваемого в антигенном действии фактора; 10) сильный зуд при кожных процессах; 11) в отдельных случаях положительные показатели серологических реакций — преципитации, гемагглютинации, связывания комплемента, теста Кумбса и др.; 12) преходящие нарушения показателей функции печени — положительные флоккуляционные, коагуляционные и др. пробы, признаки нарушения холестеринового и водного обмена, снижение титра комплемента и др.; 13) положительные цитологические феномены, например лизис

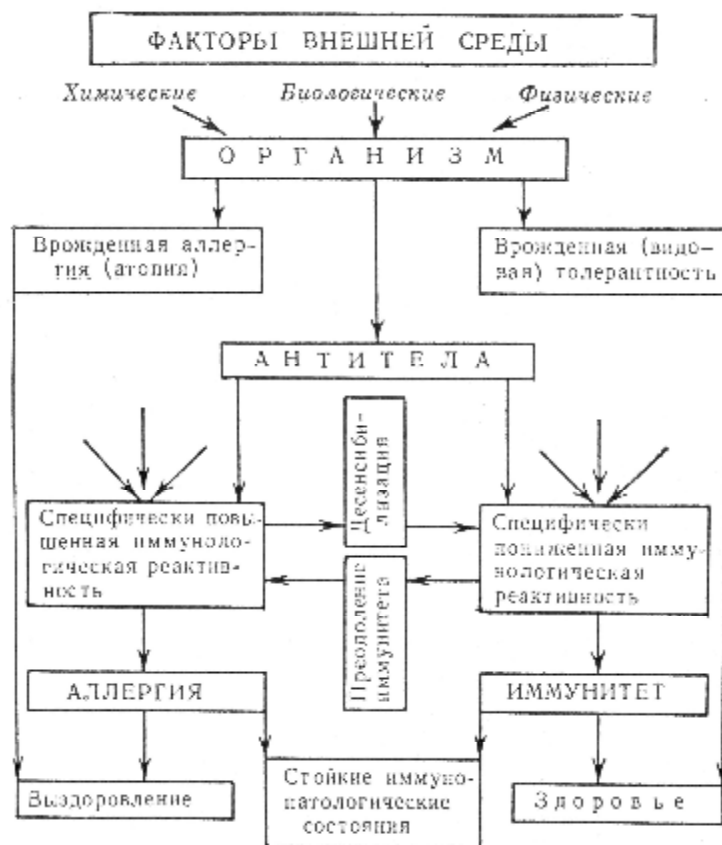


Рис. 1. Ориентировочная схема иммунологических изменений при аллергии и иммунитете.

лейкоцитов в присутствии антигена в пробирке; 14) успешность специфической гипосенсибилизации; 15) эффективность антигистаминных препаратов, в том числе комплекса гистамина и изопротейда (гистаглобин); 16) эффективность АКТГ, кортизона и его аналогов при отдельных заболеваниях.

Диагноз аллергических заболеваний и в настоящее время остается все еще клиническим. Данные лабораторных и морфологических исследований при этом имеют второстепенное, вспомогательное значение. Даже показатели, казалось бы, иммунологически специфических серологических проб (реакции преципитации, гемагглютинации, связывания комплемента и др.) требуют квалифицированной клинической оценки, так как одинаковые или близкие по значению серологические показатели при различных состояниях и в различные периоды болезни имеют разное значение. Оценка их зависит от стадии заболевания и активности аллергического процесса.

Поразительной особенностью аллергических реакций является многообразие их клинических форм и вариантов течения. Оказалось, что чем выше организация животных, тем ярче и разнообразнее проявления аллергии. Своего высшего развития аллергические реакции достигли у человека, у которого они приобрели не только характер отдельных симптомов и синдромов, но и своеобразных нозологических форм — бронхиальная астма, анафилактический шок, сывороточная и лекарственная болезни и т.п. По частоте выделяют следующие варианты аллергических процессов: 1) разнообразные, в том числе контактные дерматиты; 2) сосудистые реакции типа крапивницы и ангионевротических отеков; 3) узловатая или полиморфная эритема; 4) анафилактический шок; 5) бронхиальная астма; 6) реакции типа сывороточной болезни; 7) васкулиты, вплоть до системных, прогрессирующего течения со смертельным исходом; 8) гемолитические синдромы вплоть до ретикулезов и лейкозов; 9) местные воспалительно-некротические реакции типа феномена Артюса на коже, слизистых оболочках или в паренхиме органов с образованием длительно не заживающих язв, свищей или патологических полостей.

В широких пределах варьирует и степень выраженности аллергических проявлений. Так, аллергическая реакция может проявляться только чиханьем, зудом, слабостью, немотивированным волнением или сердцебиением, т.е. признаками, которые, по словам некоторых видных исследователей (Е.М. Тареев, 1968; Moser, 1969), не могут, подобно бытовому недомоганию, быть предметом научного изучения. Между тем именно эти симптомы, иногда вместе с кашлем, одышкой, эозинофилией, не так редко приходится расценивать как несомненный эквивалент или предвестники большой анафилаксии — вакцинного или пенициллинового шока, ангионевротического отека жизненно важных органов, васкулита и т.п., что отчетливо прослеживается и в приводимых ниже случаях.

Несмотря на успешное развитие иммунологии, медицина все еще не располагает достаточными данными для полного освещения патогенеза аллергических состояний. Патофизиологическую основу аллергического процесса, по мнению большинства авторов, составляет реакция между антигеном и антителом. Однако сущность реакции антиген—антитело пока еще не удается объяснить полностью просто химическими реакциями или физическими превращениями. Реакция антиген—антитело протекает без видимых изменений в окружающей среде с невероятно большой скоростью. Если эта реакция протекает в бедной ионами среде, то она не приводит к последствиям, видимым наблюдателю. Одна при физиологических условиях первая фаза основной реакции ведет ко вторичным, хорошо наблюдаемым явлениям. Если антиген является растворимым белком или полисахаридом, то наступает флоккуляция или преципитация. Если в качестве антигена применялись корпускулярные элементы, то они агглютинируются. Если смесь клеточного антигена и антител содержит комплемент, то он фиксируется и вызывает лизис клеточных элементов. Если антиген является бактерией, то антитела усиливают их опсонизацию. Если реакция антиген—антитело происходит в живом организме, то при реакциях немедленного типа она вызывает паралич сосудов, в основном мелких и среднего калибра, нарушение проницаемости их стенок или сосудистые поражения типа сывороточной болезни. Эта вторая фаза реакции протекает значительно медленнее, чем первая, и специфичность ее также значительно меньше. Следовательно, несмотря на большую популярность представления о реакции антиген—антитело и широкое использование этого понятия в теории аллергии, оно до настоящего времени остается гипотетическим. Несомненно одно, что в результате встречи антигена и антитела в организме происходит ряд достаточно четких клинических и морфологических изменений, вызывающих расстройство здоровья или приводящих к внезапной смерти людей. Поэтому реакция антиген—антитело и имеет судебно-

медицинское значение.

Задача судебно-медицинского исследования подобных случаев — в выявлении одного или нескольких антигенов, установлении наличия у пострадавшего предшествовавшей сенсibilизации и ее гуморальных или тканевых субстратов, выявлении морфологических признаков аллергического процесса.

В общем понимании антигеном называют любое природное или искусственно созданное вещество (или воздействие), которое, попав в чуждый ему организм, вызывает или стимулирует образование антител. Антигенами могут быть пищевые продукты и химические соединения, секрет насекомых и физические факторы — механическое действие, лучевое воздействие и т.п.

Химические свойства и структура антигенов до настоящего времени не поддаются точному определению. Установлено, что антигенным действием обладают в основном крупномолекулярные коллоидные и неспособные к диффузии образования. Согласно наиболее признанному иммунохимическому определению, полный антиген является макромолекулой, чаще всего иативным белком или его комплексным соединением, а также полисахаридом (Landsteiner, 1935, 1948).

Полагают, что характерная особенность структуры антигена заключается в том, что поверхность его молекулы «подходит» к поверхности молекулы антитела, как ключ к замку. Следовательно, антиген и возникшее под его влиянием антитело способны специфически реагировать друг с другом. Специфичность антигена, как оказалось, относится не ко всей молекуле, а только к определенным ее частям. По современным представлениям, эти части расположены на поверхности молекулы антигена, называются антигенными или детерминантными группами и являются материальными носителями иммуносцифичности.

Установлено также, что антигенность ряда соединений, помимо их химической структуры, зависит от продуктов их межклеточного обмена в организме (Parker, 1964). Обычно это касается таких веществ, которые не обладают способностью соединяться прямо с белком, как это известно, например, в отношении пенициллина, аминазина и некоторых других.

Именно особенностями структуры различных веществ нередко объясняют перекрестную сенсibilизацию у близких по строению соединений.

В настоящее время все иммунологически активные вещества делят на два вида: а) полные антигены, непосредственно приводящие к образованию антител, и б) неполные антигены, или гаптены, лишенные способности вызывать образование антител, но специфически реагирующие с ними.

Неполные антигены представляют собой обычно более простые, чем белки, химические вещества. Они имеют меньший молекулярный вес, более определенную структуру основания ядра (например, бензольного, акридинового и т.п.) и боковых цепей (амидные и др.) и становятся антигенами лишь в том случае, когда в пробирке или в организме переходят в более высокое агрегатное состояние. Обычно такой переход осуществляется путем ковалентной связи гаптена с белком. При этом возникают макромолекулярные конъюгаты, обладающие антигенными свойствами и способные вызывать образование антител. Ковалентный характер связи гаптена с белком подтверждается тем, что образующийся конъюгат не способен к диализу.

Как установлено, гаптенами могут оказаться хорошо известные и, казалось бы, полностью безвредные вещества — глюкоза, аскорбиновая кислота, хлористый кальций, ацетилсалициловая кислота и т.п., что следует учитывать в судебно-медицинской практике.

Попытки признавать за отдельными химическими соединениями, в том числе лекарственными, свойств антигенности и без их соединениями, с белком пока не имеют убедительных доказательств, хотя отдельные клинические наблюдения не позволяют исключать такой возможности.

Макромолекулярный компонент в конъюгате может быть представлен белками самых различных тканей — кожи, крови, мышц и др.

До сравнительно недавнего времени полагали, что иммунологическая специфичность комплексного антигена определяется исключительно гаптенем. Полагали, что белковая (несущая) часть молекулы антигена в подобном сочетании не имеет собственно антигенных свойств. В настоящее время доказана экспериментально и подтверждена клиническими наблюдениями важная роль белка-носителя в возникновении и определении специфичности аллергической реакции замедленного типа (Levine, 1966). Этим отчасти пытаются объяснять большой полиморфизм аллергических проявлений, возникающих при введении одного и того же гаптена.

Согласно данным классической иммунологии, образование антител и формирование антиге-

на белковой природы должны происходить в различных организмах. В физиологических условиях в организме не должно быть антигенов, вызывающих образование антител. Однако работами последнего времени получены неоспоримые доказательства того, что при определенных условиях собственные ткани могут приобретать антигенные свойства, становиться аутоантигенами. К этим условиям большинство исследователей (В.А. Парнес, 1950—1957; В.В. Серов, 1965; Moeshlin, 1954—1957; Sarre, Rother, 1954; Vorlender, 1957, и др.) относят: а) образование комплексных соединений белков собственных тканей с вирусами, бактериями или их токсинами, лекарственными препаратами и другими чужеродными химическими веществами; б) нарушение внутриклеточного синтеза собственных белков организма с образованием парапротеидов, аномальных белков, например, при амилоидозе или миеломной болезни; в) денатурацию собственных белков организма под влиянием холода, ожогов, травм, облучения и т.п.; г) нарушение проницаемости клеточных мембран и функций ферментных систем организма с поступлением в кровь промежуточных продуктов обмена.

Полагают, что при этом происходит лишь очень неглубокое, но обуславливающее нарушение видовой и тканевой специфичности изменение структуры собственных белков организма (А.М. Вихерт, 1961; Lemair, Debray, 1955). Однако этих изменений оказывается достаточно, чтобы белки приобрели свойства чужеродных веществ и, таким образом, стали аутоантигенами.

Из сказанного ясно, что выявить антиген простыми приемами в каждом конкретном случае очень сложно. Трудности усугубляются тем, что под влиянием одного и того же вещества антитела образуются не строго закономерно: иногда они образуются, а иногда не образуются. Это позволяет расценивать антигенность как относительное свойство веществ. Вот почему при изучении медицинской документации пострадавших судебно-медицинский эксперт должен учитывать все факты воздействия одних и тех же или различных факторов, обладающих антигенными свойствами, и проявления разнообразных аллергических реакций на них. Не строгая закономерность их появления при каждом контакте с антигеном характеризует более сложные закономерности аллергических процессов, их фазность и т.п.

Известную помощь в выявлении антигена оказывают иммунологические исследования. Всякая реакция антиген — антитело характеризуется значительной иммунологической специфичностью. Именно это позволяет определять по сыворотке антиген, по антигену антитело. Благодаря этому производится изучение антигена в опытах *in vitro*. Разработаны критерии тождественности антигенов, их гомологичности и др. Если два или несколько антигенов этим критериям не удовлетворяют, то они гетерологичны. Если часть критериев совпадает, а другая нет, то это вещество имеет только типовую или групповую специфичность.

Иммунологическая специфичность обычно коррелирует с химической структурой антигена. Однако иммунологически тождественные вещества не обязательно имеют одинаковую структуру. У различных веществ иммунологическое тождество может быть обусловлено наличием лишь одинаковых детерминантных групп. Антиген может иметь несколько детерминантных групп. В нативных белках, как полагают, детерминанты представляют собой определенные функциональные группы на поверхности молекулы. В настоящее время ориентировочно можно определить число детерминантных групп у молекулы антигена по числу молекул антител, с которыми они связываются.

Одним из важнейших условий действия вещества как антигена является его контакт с тканями организма. Медикаменты и простые химические вещества вызывают реакцию при непосредственном соприкосновении с кожей или слизистыми оболочками. Поступление антигена в другие глубже лежащие ткани обеспечивается гематогенным или лимфогенным путем. Если кожа, слизистые оболочки или внутренние органы sensibilizированы к данным антигенам, то в них возникает аллергическая реакция немедленного (крапивница, бронхиальная астма, шок и др.) или замедленного типа. При лекарственной аллергии такая реакция возникает наиболее закономерно тогда, когда медикамент или химическое вещество были предварительно связаны с белками. При контакте антигена с иммунологически толерантными тканями реакции не наступает.

А.Д. Адо (1944) доказал, что ткани sensibilizированных животных фиксируют растворимый антиген в большей степени, чем ткани нормальных животных. При этом в одном и том же организме различные ткани поглощают антиген также по-разному, в зависимости от их «иммунологической зрелости». По его мнению, неравномерность фиксации антигена в различных тканях организма и приводит к причудливому разнообразию поражений внутренних органов при аллергии.

Этим же объясняется возможность отрицательных показателей провокационных местных проб при несомненном наличии у больного необычайно высокой чувствительности к данному аллергену.

Точный путь антигена с момента его проникновения в организм до образования антител неизвестен. Установлено, однако, что первоначально антиген захватывается лимфоцитами. Если вещество при этом «переваривается», то оно перестает действовать как антиген. Та или иная связь антигена с собственными белками организма до некоторой степени предохраняет его от быстрого действия защитных систем организма.

Разносимый лимфоцитами антиген до появления антител обычно довольно равномерно распределяется в сосудистом и внесосудистом пространстве и никогда не концентрируется в единственной ткани или органе. Так, введенный внутривенно антиген быстро появляется в клетках ретикулоэндотелиальной системы, в первую очередь регионарных лимфатических узлов, строме печени и эндотелии канальцев почек. Несколько позже он попадает в клетки лимфоидных фолликулов селезенки и лимфатических узлов других областей организма. Наибольшая часть его обнаруживается в цитоплазме, значительно меньшая — в ядрах. Выявляемых внутри клеток антиген, как правило, не соответствует всему введенному количеству антигена, что позволяет сделать заключение о наличии его и в межклеточном пространстве.

Антиген длительно сохраняется в организме в тех случаях, когда, по-видимому, в его тканях нет соответствующих ферментов. Так, у человека введенная чужеродная сыворотка может обнаруживаться в кровяном русле до 140 дней. В сенсibilизированном организме она исчезает быстрее, приблизительно в 30 дней. При этом значительная часть антигена выводится довольно быстро, затем содержание его в сыворотке бывает неизменным примерно до того дня, когда в организме появляются антитела. Тогда весь чужеродный белок внезапно исчезает из крови. В этих условиях повторная инъекция антигена еще более ускоряет его исчезновение из кровяного русла.

Особенности циркуляции антигена в организме, вероятно, и являются одной из предпосылок для развития поздних аллергических реакций, возникающих через несколько недель и даже месяцев после введения аллергена. Эти закономерности следует учитывать при судебно-медицинской оценке подобных случаев. В таких случаях при даче заключения судебно-медицинский эксперт должен изучить не только обстоятельства, предшествующие событию, но и максимально учесть возможные воздействия в более отдаленном прошлом (вакцинации, лечение антибиотиками и другими высокоантигенными средствами и др.).

Под влиянием одно- или многократного воздействия любого антигена на организм возникает состояние повышенной чувствительности — с е н с и б и л и з а ц и я — к этому воздействию. Пирке определял сенсibilизацию как один из видов качественно измененной способности реагировать, которую организм приобретает после предварительной отработки чужеродным ему воздействием, независимо от того, проявляется ли она по отношению к химическим или физиологическим факторам, веществам живой или неживой природы, структурно определенным или неопределенным соединениям.

Сенсibilизация может быть врожденной, возникать спонтанно или вызываться искусственно. Объяснение как врожденной, так и приобретенной формы сенсibilизации пока еще одинаково трудно. Полагают, что все они имеют один и тот же основной механизм возникновения: все они, хотя и в разное время и при различных обстоятельствах, возникли в результате внешних воздействий и являются ответной реакцией на контакт лабильных структур белков крови с экзогенными химическими группировками, оставляющими свою метку в этой структуре. Основанием для такого суждения является тот факт, что как антиген, так и антитела проходят через плаценту. В первом случае говорят об активной, во втором — о пассивной сенсibilизации.

Таким образом, среди случаев так называемой врожденной аллергии нет таких, которые не могли бы быть объяснены внешней сенсibilизацией. Судебно-медицинскому эксперту важно представлять, что «первый» прием или «первая» инъекция препарата не всегда означает первый контакт с ним. Об истинно врожденной (генетически обусловленной) аллергии речь может идти, по-видимому, лишь в том случае, когда она проявляется лишь к совершенно новому синтетическому веществу, возможность предварительного контакта с которым полностью исключается. При этом наблюдения показали, что у контактирующих впервые с подобными веществами лиц, например у рабочих фармацевтических предприятий, изготавливающих этот препарат, признаки аллергии обычно появляются только после 1—3-недельного периода хорошей переносимости препара-

та. Признание сенсibilизации врожденной осложняется наличием перекрестной или групповой сенсibilизации. Все это позволяет заключить, что предположение о наличии врожденной, независимой от предшествующего воздействия антигена аллергии к чужеродным веществам нуждается в уточнении. Врожденная сенсibilизация на генетической почве несомненно имеет место по отношению к факторам групп крови и тканевой специфичности. Принципиально всякое внешнее воздействие при определенных обстоятельствах может сенсibilизировать организм. В то же время несомненно, что среди окружающих факторов имеются как сильные сенсibilизирующие агенты, так и такие, которые редко вызывают состояние сенсibilизации, например борная кислота. Наиболее изучена сенсibilизирующая способность химических веществ. Во-первых, она зависит от их химической структуры, которая позволяет с некоторой степенью вероятности заранее предполагать у них способность вызывать аллергические реакции. Так, гидроароматические соединения бензола сенсibilизируют значительно легче, чем алифатические и простые ароматические соединения. Включение в ароматическое кольцо amino-, нитро-, окси- или карбоксильных групп увеличивает сенсibilизирующую способность этих соединений, особенно если присоединение этих групп происходит в пара-положении. Включение хлора в подобные соединения увеличивает, а серы уменьшает их антигенные свойства. Примеры подобного рода можно было бы продолжить. Однако это ни в коей мере не означает, что по химической структуре всегда можно судить о сенсibilизирующих свойствах лекарственных веществ. Они указывают только на вероятность таких свойств. Кроме того, знание химической структуры антигенов позволяет находить объяснение некоторым случаям перекрестной сенсibilизации. Так, при сенсibilизации к сульфаниламидам можно иметь повышенную чувствительность и к близким по структуре новокаину, парааминосаляциловой кислоте и другим подобным соединениям.

Во-вторых, сенсibilизация организма зависит от способа введения химического аллергена или способа контакта с физическим фактором. Так, наиболее часто сенсibilизация происходит при парентеральном введении лекарств, хотя она может развиваться и при других способах их введения. Доза антигена при этом значения не имеет: аллергическая перестройка организма происходит под влиянием различных, в том числе ничтожно малых количеств антигена.

Новорожденные легко могут быть сенсibilизированы кишечным путем, так как кишечная стенка здоровых младенцев пропускает высокомолекулярные соединения. При этом молоко матери в норме не является антигеном. Однако примеси к нему способны сенсibilизировать организм и при повторном введении вызывать аллергические реакции. В молоке матери были выявлены различные медикаменты (ревень, йод, бром, хинин, мышьяк), которые она применяла. В дальнейшем (в раннем детском возрасте) способность сенсibilизироваться энтеральным путем к лекарствам и пищевым веществам уменьшается, что обусловлено меньшей проницаемостью кишечной и сосудистой стенок.

В-третьих, сенсibilизация организма зависит от его физиологических особенностей. Так, возможность сенсibilизации организма новорожденных менее совершенна и более медленна. Полагают, что сенсibilизация новорожденного обусловлена скорее наличием пассивных антител, полученных внутриутробно. У человека этот процесс для высокомолекулярных веществ, например белков типа глобулинов, облегчается своеобразным строением плаценты, которая в отличие от плаценты животных имеет только трех-, а не четырех-, шестислойный гемохориальный барьер. Следовательно, эпителиальные клетки хориона непосредственно соприкасаются с кровью матери. Современными методами антитела матери пока еще не выделены ни из крови пуповины, ни из крови плода.

Тем не менее возможность трансплацентарной сенсibilизации подтверждают клинические наблюдения, например возникновение тромбоцитопенической пурпуры, вызванной хинином у матери и младенца непосредственно после родов. Агглютинация тромбоцитов матери и ребенка была положительной как *in vivo*, так и *in vitro*. Через 5 месяцев кровь матери еще содержала антитела к хинину, а кровь ребенка — не содержала их.

Вопрос о том, какая сенсibilизация (активная или пассивная) играет большую роль в возникновении аллергических реакций у новорожденных, еще не решен. Между тем в случаях судебно-медицинского исследования это имеет известное значение. При пассивной сенсibilизации высокочувствительны и мать, и ребенок; при активной — сенсibilизация матери не обязательна. Следовательно, результаты детального обследования матери при подозрении на аллергическое заболевание или внезапную смерть от шока новорожденного могут помочь в выяснении истинной

причины случившегося.

По иммунологической сущности сенсibilизация организма к различным факторам специфична. Известны случаи весьма строгой иммунологической специфичности аллергических реакций, например, только на один определенный препарат из группы аналогичных и т.п. В то же время в сенсibilизированном организме аллергический ответ может возникать при воздействии на его ткани не только специфического, но и неспецифического белкового или небелкового антигена, а также некоторых физических факторов. Подобные состояния в настоящее время хорошо известны и получили название параллергии. Наиболее распространенными параспецифическими сенсibilизирующими факторами являются различные микробы. Поэтому состояния неспецифической аллергии чаще всего возникают при инфекционных заболеваниях. При этом сенсibilизирующий фактор имеет характер антигена и в большинстве случаев связан с перенесенной или переносимой инфекционной болезнью, а разрешающий фактор, обычно лекарственный препарат, может даже не иметь свойств антигена или обладать ими частично. В подобных случаях нередко лекарственные лихорадка, лейкоцитоз, гепато-сплено-аденомегалия без достаточных оснований принимаются за подтверждение септического процесса не только клиницистами, но и судебно-медицинскими экспертами. Это и приводит к ошибкам в решениях следственных органов и суда, что неоднократно приходилось констатировать и нам.

Изменение реактивных свойств организма еще не означает появления клинических признаков аллергии. Возникшая сенсibilизация может не проявиться клинически всю жизнь, если не произойдет повторного контакта с антигеном. Специальными исследованиями было показано, что очень многие лица сенсibilизированы к различным внешним факторам без проявления клинических симптомов аллергии. Современными клиническими, биохимическими, морфологическими и другими методами исследователи не могут охарактеризовать состояние сенсibilизации организма. Единственной патогномичной особенностью указанного состояния является до некоторой степени наличие антител.

А н т и т е л а м и называют факторы крови и тканей сенсibilизированных лиц, которые локализуются в некоторых глобулиновых фракциях сыворотки и в норме отсутствуют. Антитела, как полагают исследователи, представляют собой специфически измененные в результате антипенной стимуляции молекулы глобулина. Свойства антител обнаружены в γ - и β -глобулиновых фракциях сыворотки. Поэтому молекулы указанных белковых фракций названы иммуноглобулинами. Современная медицина располагает методами качественного и количественного учета различных фракций иммуноглобулинов. Результаты этих исследований используются в клинической и судебно-медицинской практике для выявления сенсibilизации организма больного или пострадавшего.

Между нормальными и иммунными β - и γ -глобулинами ни физического, ни химического различия пока не выявлено. Доказательством идентичности антител и γ -глобулинов сыворотки служит перемещение ряда антител человека и приматов в электрофоретическом поле вместе с γ -глобулинами сыворотки, идентичность молекулярных весов антител и γ -глобулинов по показателям седиментации, сходство показателей относительного содержания некоторых аминокислотных остатков в антителах и γ -глобулинах, а также выявление определенной аминокислотной последовательности внутри пептидной цепи обоих объектов исследования (Т. Harris, S. Harris, 1960), отсутствие у новорожденных в неонатальном периоде продукции и γ -глобулинов, и антител (Wiener et al., 1951). Полагают, что разница между ними обусловлена лишь изомерией молекул (Pauling, 1947; Edelman et Veneseraff, 1962) или зависит от различной пространственной конфигурации концевых аминокислот.

Молекулы иммуноглобулинов образуются в результате различных комбинаций полипептидных цепей двух типов. Они обозначаются как N-цепи при молекулярном весе 20 000 и как H-цепи при молекулярном весе 50 000. В сыворотке крови человека пока выявлено 5 основных классов иммуно- γ -глобулинов, имеющих одинаковые N-цепи и разные H-цепи, а в зависимости от этого и различные величины молекулярного веса. Различают антитела классов IgA, IgG, IgD, IgE, IgM.

Наиболее полно в настоящее время изучены свойства антител класса IgG, локализующихся во фракции 7S-глобулинов. Антитела этого класса двухвалентны, а их носители 7S-глобулины имеют молекулярный вес 160 000.

Глобулины, представляющие пентавалентные антитела класса IgM, или 19S-глобулины, относятся к макроглобулинам с молекулярным весом 900 000, возникшими путем полимеризации мо-

лекул антител более низкого молекулярного веса. Принимая участие в реакции связывания комплемента, антитела человека классов IgG и IgM оказались необходимыми для развития гемолиза, отечно-некротического и сывороточно-лекарственного синдромов.

Иммуноглобулины класса IgA, по мнению Salvin (1958), Levine и de Weeck (1968), представляют собой кожно-сенсibiliзирующие антитела.

Особенности иммуноглобулинов, относящихся к антителам класса IgD и открытого Ishizaka с сотрудниками (1966) класса IgE, пока неизвестны.

Современная медицина располагает методами качественного и количественного определения этих классов антител, что находит свое применение как в клинике, так и в судебно-медицинской практике (Franchini et al., 1970).

Установлено, что от конфигурации антител различных классов зависит возникновение так называемой реакции

связывания комплемента. Как известно, комплемент представляет собой термолабильный компонент свежей сыворотки, наличие которого необходимо для реакций иммунного гемолиза, феномена Артюса и сывороточной болезни.

Антитела оказались неоднородными и по прочности связывания с антигеном, что также играет важную роль в формировании типов ответных аллергических реакций. Различают гетероантитела, реагирующие с чужеродными для организма веществами, в том числе белками, изоантитела, активные в отношении белковых антигенов животных того же вида, и аутоантитела, взаимодействующие с антигенами собственного организма. Последнее обстоятельство весьма существенно для понимания рецидивов аллергических состояний, возникающих без дополнительных введений антигена, а также для патогенеза ряда заболеваний человека (например, гломерулонефрита, коллагенозов, тиреоидита и др.) и аллергии, связанной с воздействием физических факторов.

По механизму действия известные в настоящее время антитела подразделяются на серологические (преципитины, агглютинины) и цитолитические (лизины, опсоины).

Представление об образовании в растворе или любой другой среде организма (гель, жидкость) осадка лежит в основе современных теорий происхождения амилоидоза и фибриноида, которые нередко выявляются при аллергических процессах. Поэтому в настоящее время недопустима оценка причин амилоидоза у пострадавшего без анализа не только инфекционного процесса, но и химической структуры и механизма действия применявшихся для его лечения лекарств.

Одно и то же антитело может принимать или не принимать участия в реакциях как преципитации, так и агглютинации. Неугасающий интерес к изучению этих, преимущественно лабораторных характеристик антител объясняется тем, что с ними довольно четко коррелируют функции активности аллергических механизмов в организме.

К цитотропным реакциям относятся все варианты лейко-, лимфо- и тромбгемолиза, а также реакции дегрануляции базофилов, бласттрансформации лимфоцитов и др. При этом лизис и дезинтеграция антигена происходят при воздействии специфических лизинов и комплемента. Опсоины способствуют усилению фагоцитоза в организме. В группу опсоинов, по-видимому, могут быть отнесены и факторы красной волчанки, ревматоидный и некоторые другие. Наличие подобных факторов в крови некоторых больных при лекарственной, холодовой и других видах аллергии служит доказательством близости последних ко всем другим иммунным состояниям.

Этими классическими закономерностями далеко не исчерпываются в настоящее время представления о повреждающем действии антител. Установлено, что освобождающиеся в результате распада клеток различных тканей белковые и другие крупномолекулярные продукты могут также обладать антигенными свойствами. При поступлении таких веществ в кровь антитела могут образовываться и к ним, и к неповрежденным клеткам тканей организма. Аллергический процесс, начавшись как иммуноспецифический, в дальнейшем приобретает черты аутоиммунного, который может протекать и без дальнейшего участия внешнего антигена, по типу цепной реакции.

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что при искусственной сенсibiliзации возникает большое количество различных антител, что в значительной степени подрывает представление об их абсолютной направленности на определенный антиген. Возможно, что такой широкий спектр действия антител связан с усилением вследствие сенсibiliзации неспецифических реактивных свойств, присущих в определенной степени всем глобулинам вообще. Не исключено также хаотическое воспроизведение иммунопродуцирующими тканями организма белковых компонентов типа антител. Возникающие вследствие самых различных воздействий изменения

реактивности тканей, в том числе и в органах иммуногенеза, создают условия для реализации подобных возможностей.

В последние годы установлено, что аллергические реакции отдельных лиц могут развиваться и без предшествующего введения антигена, несмотря на кажущуюся парадоксальность этих фактов. Это отчасти объясняется существованием так называемых естественных антител к различным видам гетерогенного белка и иным внешним факторам (Boyd, 1966), а также фактом постепенного накопления антител под влиянием антигена, который продолжает сохраняться в организме еще некоторое время после введения и реагирует с вновь образованными антителами, как это полагали еще Pirquet и Schick (1913). Однако конкретные пути возникновения аллергических состояний при однократном воздействии антигена пока еще не ясны.

Более того, опыт использования γ -глобулина человека в лечебных целях привел к необходимости пересмотреть представление о пассивной роли антител в процессах аллергии. Оказалось, что избыток антител в организме и без предварительного контакта с антигеном способен вызывать такие же морфологические изменения, как и реакция антиген—антитело. Сущность этого факта пока еще полностью не ясна. Представление об аллергических состояниях как проявлениях действия антигена сменяется в настоящее время представлением о патогенном действии антител. Этому способствует также изменение взглядов на место происхождения и место локализации антител в организме. Таким образом, гуморальные концепции в теории аллергии сменились клеточными.

Место и способ образования любых антител в организме пока точно не определены. Есть основания полагать, что γ - и β -глобулины в отличие от остальных белков сыворотки образуются в лимфоидной ткани селезенки, лимфатических узлов, легких, слизистой оболочки кишечника и костном мозге. Местом образования других белков сыворотки, α , возможно, и не только сыворотки, является преимущественно печень (П.Ф. Здродовский, 1963; McMaster, 1953).

Если ценность методов выявления и дифференциации антител в практической медицине общепризнанна, то теории их происхождения пока что не имеют прикладного значения. Общими для всех подобных теорий являются два основных положения — признание продукции антител частным случаем синтеза белков и большей или меньшей обязательности участия в их происхождении антигена. При этом образование антител представляется процессом той или иной адаптации нормальных белков организма к антигенам. Разработка более интимных сторон этого процесса тесно связана с теорией синтеза белков вообще и поэтому до расшифровки его механизмов вряд ли может быть плодотворной. Не удивительно поэтому, что существующие в настоящее время концепции происхождения антител (теории репликационного отлива Хауровица, «естественного отбора» Иерне, «клоновой селекции» Барнета, «пространственных цепей» Паулинга и др.) носят отвлеченный характер и пока что не могут быть опорой для судебно-медицинского заключения.

В отношении локализации продуцированных антител в настоящее время общепризнан факт преимущественной фиксации их на клетках или в них, а не в циркулирующей крови. Последняя, по-видимому, в отношении антител осуществляет в основном транспортную функцию, чем и объясняется отчасти непостоянство выявления антител в сыворотке. В пользу этого свидетельствует закономерное обнаружение свойств антител в тщательно отмытых от крови тканях изолированных органов сенсibilизированных животных (а в последнее время и человека в случаях биопсии или иссечения ткани при операциях), малая и непостоянная эффективность гуморальных антител по сравнению с тканевыми при пассивной анафилаксии, клеточный характер феноменов взаимодействия антигена с соответствующим антителом.

Таким образом, хотя антитела в настоящее время являются наиболее очевидным индикатором иммунологической перестройки организма под влиянием антигенного воздействия, тем не менее единственным бесспорным критерием наличия сенсibilизации организма служит клинически оформленная патологическая реакция на антигенное раздражение. К тому же, как показали исследования отечественных авторов (А.Н. Гордиенко, 1949), механизм аллергических реакций не всегда может быть сведен только к образованию антител, так как прямой зависимости между количеством обнаруживаемых антител и степенью клинической выраженности аллергических реакций обычно нет. Возникновение этих реакций, степень их тяжести и особенности течения в конечном счете определяются состоянием реактивности организма, зависящей от многих причин, в том числе от функции нервной и эндокринной систем, физических и химических свойств крови, состояния трофики организма, его тканей и т.п.

Углубленному изучению подвергаются такие факторы аллергии, как трансплацентарное и

генетическое наследование, дисгенезии ферментных систем с проявлениями явной или скрытой ферментной недостаточности и др.

Современные авторы (А.Д. Адо, 1970; Levine, 1966) пришли к необходимости подразделить клинические проявления аллергических реакций на три основных типа в зависимости от быстроты их возникновения: замедленный, немедленный и немедленно-замедленный. Это подразделение имеет также известное судебно-медицинское значение в установлении возможных сроков наступления тех или иных нарушений или смерти пострадавшего. Точные причины различий между реакциями немедленного и замедленного типа пока неизвестны.

Реакции немедленного типа развиваются через 2—20 минут после контакта с антигеном, обусловлены наличием в тканях фиксированных антител и выражаются обычно ангионевротическими, спастическими или сосудистыми кризами. Классическими синдромами лекарственных аллергических реакций немедленного типа являются анафилактический шок, феномен Артюса и сывороточно-лекарственная болезнь.

Признаки аллергических реакций замедленного типа обычно возникают через 3—7, иногда 14—21 день, обусловлены наличием циркулирующих антител. Как правило, они выражаются местными воспалительными изменениями, гистологически характеризующимися мононуклеарными инфильтратами. Наибольшей интенсивности возникающий воспалительный процесс достигает чаще всего через 24—43 часов. Клиническими проявлениями аллергической реакции замедленного типа, по Крайпу, являются контактные дерматиты, фиксированные экзантемы, гемопатии, лекарственная лихорадка и т.п.

Аллергические реакции немедленно-замедленного типа возникают через 2—48 часов после введения антигена. По мнению Levine (1966), в организме больных с аллергическими реакциями подобного типа появление антител в тканях предшествует введению антигена, подобно тому как это наблюдается при реакциях немедленного типа. Аллергические реакции немедленно-замедленного типа клинически чаще всего проявляются крапивницей, ангионевротическими отеками и др.

Последние два типа реакций связывают более определенно с наличием в организме антител класса IgG, специфичных к гаптеновому комплексу, например в случае аллергии к пенициллину.

Клиническое выражение иммунологического ответа сенсибилизированного организма на контакт с антигеном сугубо индивидуально и неспецифично. Один и тот же антиген не только у разных лиц, но и у одного и того же больного может вызывать самые различные аллергические реакции. Например, пенициллин может обуславливать развитие различных цитопений и лейкомоидных реакций, эфемерную крапивницу и длительно не заживающий распространенный эксфолиативный дерматит, обратимый анафилактический шок или прогрессирующий васкулит, разнообразные висцериты и т.п. (К.Н. Кац, 1966; Н.В. Беляева, 1967; М.В. Игнатъев, 1968; Belloni et Vigna, 1967; Alarcon-Segovia et al., 1968; Dreyfus et al., 1968; Gutowski et Kalbarczyk, 1968; Lubbers, 1968; Rosenblum, 1968). Подобные изменения могут развиваться как у различных, так и у одного и того же больного. Так, в наблюдении Е.М. Тареева и Е.Я. Северовой (1967) рецидивы лекарственной аллергии вследствие сенсибилизации к сульфаниламидам и пенициллину у больной 52 лет выражались ангионевротическими отеками ротовой полости при употреблении этих препаратов внутрь, геморрагическим васкулитом, бронхиальной астмой и эозинофильным пневмонитом², дерматитом, эозинофилией и плазмоцитарной реакцией крови (плазмоцитоз до 150%), миокардитом, нефритом и ретикулезом при повторном применении этих препаратов парентерально и внутрь.

В то же время различные препараты могут вызывать одни и те же аллергические синдромы; например, агранулоцитоз известен как следствие плохой переносимости амидопирин, сульфаниламидов, барбитуратов, бутадиона, хинидина и т.п. Случаи поливалентной медикаментозной аллергии достаточно хорошо известны во врачебной практике. Примером может служить наблюдение Н.А. Кондаксазова (1963), когда у больного 45 лет с кавернозным туберкулезом правого легкого имелась повышенная чувствительность одновременно к стрептомицину, пенициллину и ПАСК, т.е. к веществам, отличающимся по своей химической структуре, кислотно-щелочным показателям и основным биологическим свойствам.

Клинические проявления реакции антиген—антитело до некоторой степени зависят от путей

² Пневмонит — первично абактериальное воспаление легких сосудистой, иммунореактивной и другой аналогичной природы.

введения антигена в организм. Так, при нанесении антигена на кожу чаще возникают контактные дерматиты, при интратрахеальном введении или ингаляции его может развиваться острый отек легких и бронхоспазм, при попадании антигена внутрь нередко возникают поражения желудочно-кишечного тракта и т.п. Однако наблюдаются возможные отклонения от этого правила. Так, смертельный анафилактический шок развивался как при нанесении пенициллина на скарифицированную кожу, так и при ингаляции его, а тяжелый васкулит кишечника с гангреной отдельных его участков явился следствием резорбтивного действия антибиотика, введенного парентерально.

Клиническая симптоматика аллергических реакций очень пестра во все периоды процесса и все еще недостаточно выяснена. Данные о многообразии клинических проявлений этих реакций продолжают все увеличиваться. В последние годы наметилась отчетливая тенденция расширять рамки клиники аллергических состояний за счет включения в них более тяжелых, богатых симптоматикой форм патологии типа системных сосудистых заболеваний (геморрагический васкулит, узелковый периартериит, системная красная волчанка и др.) и ретикулезов. Судебно-медицинскому эксперту особенно важно помнить, что как бы ни казался тот или иной симптом или синдром «типичным» или «классическим», он всегда может быть одним из проявлений аллергического состояния на те или иные внешние воздействия. В настоящее время ни одна страна в мире не располагает точной статистикой заболеваемости аллергическими болезнями и ее динамики. Врачебный и судебно-экспертный опыт несомненно свидетельствуют об их учащении. Так, весьма значительна частота сывороточной, типично ятрогенной болезни. Еще Pirquet и Schick (1913) указывали, что она развивается более чем у 85% больных, получивших от 100 до 200 мл лечебной сыворотки. По более современным данным А.Ф. Билибина и К.В. Бунина (1956), при соблюдении определенных мер предосторожности ею заболевают 30—60% всех лиц, подвергшихся подобному лечению.

Распространенность аллергических заболеваний у человека связана в значительной степени еще и с тем, что «разрешающим» эти заболевания агентом могут быть самые различные факторы, как-то травма, охлаждение, солнечный свет, не говоря уже об аллерженах, даже не имеющих отношения к тем, которые вызывали сенсibilизацию. Такие «неспецифические аллержии», по мнению И.В. Давыдовского (1961), наблюдаются у человека чаще, чем «специфическая аллержия», где сенсibilизирующий и разрешающий агент один и тот же.

В заключение мы считаем необходимым подчеркнуть, что сложные по своему патогенезу и механизмам развития, трудные для дифференциальной диагностики приобретенные аллергические реакции требуют дальнейшего и всестороннего комплексного клинико-анатомического и судебно-медицинского изучения.

Общие принципы экспертизы приобретенных аллергических состояний

Установление аллергического состояния у пострадавшего, оставшегося в живых или погибшего, относится к числу сложных видов судебно-медицинской экспертизы.

Неожиданность возникновения патологического процесса или наступления смерти создает у окружающих неясность в отношении причин, вызвавших их. В подобных случаях возникает вопрос, от чего последовало заболевание или смерть — от предшествовавшего заболевания, течение которого осложнилось острым, несовместимым с жизнью состоянием, насильственного воздействия (отравление, облучение) или необычных, аллергических реакций организма на воздействие факторов внешней или внутренней среды.

Для установления связи заболевания, увечья или смерти с антигенным действием того или иного фактора требуется получить бесспорные доказательства воздействия этого фактора на организм, например введения лекарства, выявить признаки сенсibilизации организма пострадавшего к данному или иному антигену и клинические проявления аллержии в возникшем осложнении. Антиген, воздействовавший на организм извне, проявляет свое действие и вызывает расстройство здоровья только при определенных условиях. Знание их нередко служит ключом к объяснению причин развития аллергического состояния или, наоборот, к тому, чтобы исключить его наличие, хотя, казалось бы, оно неминуемо должно было развиваться. Экспертная оценка условий

действия антигена создает возможности для правильного понимания всей клинической картины аллергического состояния от начала до исхода.

В одних случаях, например при лекарственной аллержии, когда препарат достоверно приме-

нялся в терапевтической дозе, уже при одном знакомстве с медицинской документацией может возникнуть подозрение, что смерть наступила от аллергического состояния. Например, находившийся в стационаре мужчина 30 лет с переломом ребер внезапно умер через 2—3 минуты после инъекции 300 000 ЕД пенициллина. При изучении амбулаторной карты установлено, что в прошлом при введении этому больному пенициллина у него возникала крапивница и однажды был обратимый анафилактический шок. Естественно предположить, что повторное применение пенициллина в данном случае осложнилось рецидивом анафилактического шока и смертью больного, что и было подтверждено материалами патолого-анатомического исследования.

В других случаях выявить антигенное действие сложно, особенно если воздействие внешнего фактора, например введение лекарства, было в избыточном количестве. Примером такой сложности оценки может служить приводимое наблюдение.

В детском отделении одной из городских больниц внезапно умер ребенок С., 32 дней. При изучении медицинской документации установлено следующее.

Ребенок от первой беременности. Возраст матери 22 года, отца 25 лет. В 16 лет мать перенесла тяжелую реакцию на прививку поливакцины с повышением температуры до 38°. Беременность протекала с токсикозом в виде рвоты и тошноты в первом триместре, гипертонии — во втором и отеков — в третьем триместре. В течение последнего месяца беременности на коже пальцев правой стопы у женщины развились опрелость, лимфангоит, а за 2¹/₂ недели до родов — рожистое воспаление правой стопы. За время беременности 5 раз находилась в стационарах, где ей проводили лечение поливитаминами, мочегонными (хлористый аммоний, лазикс), гипотензивными (папаверин, реопирин) и седативными (препараты брома) средствами. По поводу опрелостей, помимо местного лечения, получала амбулаторно и в стационаре внутримышечно пенициллин по 0,5—1 млн. ЕД, стрептомицин по 1 млн. ЕД, внутрь норсульфазол по 4 г и хлористый кальций по 6 г в сутки. К моменту родов рожистое воспаление было купировано полностью.

Роды были самостоятельными, в срок. Вес ребенка при рождении 3500 г, длина 51 см. Закричал сразу. К груди приложен на 3-й день, грудь брал хорошо. Пупок отпал своевременно, рана чистая.

На 4-й день жизни (3/X 1969 г.) ребенку внутрикожно введено 0,05 мл вакцины БЦЖ. 7/X на предплечьях в области браслетов появились мелкие пузырьковые высыпания. Общее состояние ребенка оставалось хорошим, температура нормальной, пупочная рана чистой. Ребенку было начато внутримышечное введение пенициллина по 75 000 ЕД трижды в сутки (растворитель препарата не указан). На следующий день на всем теле появились полиморфная сыпь, пузыри, эрозии и корочки. Ребенок оставался бодрым, температура нормальной. Изменений во внутренних органах не выявлялось. Был поставлен предположительный диагноз — пузырчатка новорожденного. Помимо пенициллина, введено 1,5 мл γ -глобулина (однократно) и стрептомицин по 30 000 ЕД дважды в день. В связи с прогрессированием изменений на коже для дальнейшего лечения 9/X переведен в детское соматическое отделение больницы. За время пребывания в отделении новорожденных ребенок получил 1 млн. ЕД пенициллина и 90 000 ЕД стрептомицина.

При поступлении общее состояние ребенка средней тяжести. Ребенок вялый, бледный, плохо берет грудь. На коже ног и туловища высыпания пузырей с бледно-желтым содержимым, а также корки и эрозированные поверхности на месте вскрывшихся пузырей. Пупочная ранка чистая. Легкие и сердце без особенностей. Печень выступала из подреберья на 2 см. Селезенка определялась у края реберной дуги. Неврологический статус без особенностей.

Клинический диагноз: пузырчатка новорожденного. Больному назначена обработка пузырей, общее облучение кварцем, поливитамины, димедрол по 0,001 г 2 раза в день, пенициллин по 10 000 ЕД 3 раза в день внутримышечно, вливания 10% раствора глюкозы по 20 мл 2 раза в неделю.

Со 2-го дня лечения у ребенка стала повышаться температура, причем 12/X (на 3-й день пребывания в стационаре) она повысилась до 38,3°. Появились свежие высыпания и обширные эрозированные поверхности на коже туловища. Лечение вновь было дополнено стрептомицином по 30 000 ЕД дважды в день, анальгином и пирамидоном в соответствующих возрасту ребенка дозах. С 13/X стал отмечаться выраженный цианоз вокруг рта, понос с примесью непереваренной пищи в испражнениях. Грудь не брал, пил сцеженное молоко.

С 14/X состояние ребенка стало неудовлетворительным: появлялись повторные высыпания пузырей по всему телу, а также на спине и пояснице. 15/X температура повысилась до 39°, стал плохо спать, был беспокоен. В картине крови: л. 11200, с. 26%, п. 25%, э. 6%, лимф. 39%, мон. 4%; РОЭ 20 мм в час. 18/X и 20/X из крови высеян гемолитический стафилококк. Общего белка 6,59 г%; альбуминов 4,94 г%; глобулинов 1,2 г%; фибриногена 0,44 г%.

Тяжелое общее состояние ребенка, большая раневая поверхность вследствие эрозирования пузырей, обильные и длительные высыпания их, продолжительная лихорадка, наличие приглушенных тонов сердца, обнаружение в крови гемолитического стафилококка, непереваренная пища в испражнениях дали основание расценить состояние больного как пузырчатка новорожденного, сепсис.

С 26/X отмечена прибавка ребенка в весе, бледность кожных покровов, оставалась субфебрильная температура, увеличение печени и приглушение тонов сердца. В правую височную вену перелито 30 мл крови; реакции на переливание не было.

27/X в крови: НБ 12,2 г%, л. 20 850, с. 48%, п. 9%, э. 8%, лимф. 29%, мон. 6%; РОЭ 16 мм в час.

29/X температура ребенка 37,7°, вялость, бледность, увеличение печени на 3 см. Стул с непереваренными комочками. 30/X состояние прежнее. 31/X в 8 часов 30 минут у ребенка была взята кровь из височной вены для биохимического исследования, затем начато введение гипертонического 20% раствора глюкозы. В момент инъекции, после введения 5—15 мл раствора, ребенок внезапно захрипел, посинел и умер. Все проведенные реанимационные мероприятия оказались неэффективными.

При судебно-медицинском исследовании трупа ребенка установлены бледность кожных покровов, серозный выпот в плевральных (около 70 мл) и брюшной (около 600 мл) полостях, единичные мелкоочечные кровоизлияния

под висцеральной плеврой и перикардом, жидкая кровь в полостях сердца и аорте, гиперплазия печени (вес 235 г вместо 160 г в норме) и селезенки (вес 25 г вместо 10—12 г), ткань селезенки плотная, без соскоба; множественные мелкоточечные кровоизлияния в ткани вилочковой железы, отек вещества спинного и головного мозга. Проба на воздушную эмболию отрицательная; посторонних запахов от полостей и органов трупа не ощущалось. Пупочная ранка чистая. При химическом исследовании во внутренних органах и крови трупа не найдено новокаина, барбитуратов, алкалоидов.

При гистологическом исследовании выявлены малокровие внутренних органов, отек вещества головного и спинного мозга, распространенный и нерезко выраженный ателектаз легких, эозинофилия селезенки и других органов.

При судебно-химическом исследовании содержимого флакона, из которого бралась жидкость для внутреннего введения, установлено, что она представляет собой 2% раствор новокаина.

Оценка непосредственной причины внезапной смерти ребенка была сложной. Несомненно, что ребенку внутривенно был введен новокаин в количестве, в 10 раз превышающем наивысшую терапевтическую дозу для детей в возрасте 1 месяца. В то же время случай такой внезапной смерти не характерен для клинической картины отравления новокаином: как известно из данных токсикологии, интоксикация новокаином характеризуется постепенным развитием поражения окончаний периферических нервов и стволов, начиная с нижних конечностей. Из фармакологии известна нечувствительность высших отделов нервной системы к новокаину. Кроме того, из литературных данных известна ничтожная токсичность новокаина, благодаря которой до настоящего времени не описаны случаи отравления этим веществом, несмотря на широкое использование его в медицине в самых различных количествах. Широта терапевтического действия новокаина (отношение терапевтической дозы к токсической) практически безгранична, поэтому превышение терапевтической дозы в 10 раз несущественно. Признать отравление новокаином в качестве причины смерти ребенка в данном случае не представлялось возможным.

Наличие у ребенка сенсibilизирующего инфекционного заболевания, признаков высокой чувствительности организма в крови в виде эозинофилии, гиперплазии печени и селезенки, полисерозита, а также внезапный характер смерти при внутривенном введении высокоантигенного препарата — новокаина — вполне соответствуют проявлениям состояний измененной индивидуальной реактивности организма (аллергии) к различным веществам, в том числе к новокаину. Причиной подобной сенсibilизации организма могло послужить, помимо инфекционного заболевания ребенка, предшествующее введение высокоантигенных лекарств (антибиотиков, новокаина и др.) как самому больному, так и матери. Не исключается и внутриутробная пассивная или активная сенсibilизация вследствие контакта плода с антибиотиками и новокаином: как известно, мать мальчика во время беременности систематически принимала различные лекарства, в том числе незадолго до родов и антибиотики, вводимые в растворе новокаина. Исключить возможность их попадания в организм плода через плаценту не представляется возможным, а этого вполне достаточно для сенсibilизации.

Учитывая все изложенное выше, комиссия судебно-медицинских экспертов пришла к заключению, что внутривенное введение глюкозы ребенку с тяжелым истощающим заболеванием было показано. Выбор вены головы для введения лекарства был обоснован, так как у детей раннего возраста внутривенные введения производятся именно в эти вены. При проведении внутривенной пункции были соблюдены все известные для внутривенного введения лекарств правила.

Новокаин в избыточной дозе введен ребенку ошибочно в связи с тем, что из аптеки он был выпущен во флаконе с этикеткой «Раствор глюкозы 20%». Медицинский персонал перед введением препарата не мог установить эту ошибку, так как по внешнему виду стерильные растворы глюкозы и новокаина не отличимы друг от друга. Учитывая необычайную широту терапевтического действия новокаина, отсутствие клинических проявлений отравления этим веществом и внезапность смерти («смерть на игле»), комиссия пришла к выводу, что наиболее вероятной причиной смерти ребенка является анафилактический шок вследствие сенсibilизации к новокаину. Введение новокаина в избыточной терапевтической дозе лишь усугубило тяжесть этого состояния. Комиссия отметила, что в сенсibilизированном организме не только новокаин, но и глюкоза в порядке неспецифической аллергической реакции могла вызвать анафилактический шок.

Вопрос о дефектах работы аптеки, выпустившей один препарат с этикеткой другого, вынесен на особое обсуждение.

При изучении внешнего фактора (антигена) судебно-медицинское значение имеют его химические и физические свойства, количество введенного антигена или экспозиция физического воздействия, пути и условия его введения, особенности организма больного и его состояние в момент

введения, возможные изменения действующего фактора под влиянием внешней среды.

Знание точной химической структуры подозреваемого в антигенном действии фактора позволяет в известной мере оценить степень его антигенности, установить возможность параллергического действия, дает возможность учесть его роль в некоторых химических превращениях, выявить наличие примесей и т.п. При этом судебно-медицинский эксперт должен учитывать, что среди ближайших факторов, вызывающих тяжелые и даже смертельные аллергические состояния, все больший удельный вес приобретают вещества, менее сложные по химической структуре — соединения мышьяка или йода, новокаин, сульфаниламиды, производные тиамин, пи-разолон и т.п.

Вещества, содержащиеся в препарате в виде примесей, способны проявить свое собственное антигенное действие. Так, известно, что при введении антибиотиков вместе с новокаином часть аллергических реакций бывает обусловлена сенсibilизацией не к пенициллину, а к новокаину. Вот почему в ряде стран с целью уменьшения возможных осложнений вводят антибиотики только на физиологическом растворе.

Оценка физических свойств антигена позволяет учитывать быстроту проникновения его в ткани и тем предположительно решать вопрос о возможных сроках реакции. Так, вредные вещества, принятые внутрь в раздробленном и даже порошкообразном состоянии, оказывают действие только после их растворения, что приводит к более позднему появлению признаков аллергии, иногда спустя 2—3 часа. Вещества, принятые внутрь в жидком виде, всасываются гораздо быстрее, что и отражается на скорости возникновения клинических признаков аллергии. Антигены, находящиеся в газо- или парообразном состоянии, поступают в легкие, что приводит к их особенно ускоренному всасыванию и быстрому появлению признаков аллергической реакции. По скорости поступления в кровь ингаляционный метод введения должен приравниваться к внутривенному.

Быстрота развития аллергической реакции зависит также от растворимости антигена в биологических жидкостях, скорости всасывания и поступления его в кровь, а также от наличия антител на месте введения препарата. Большой способностью к всасыванию обладают слизистые оболочки, выстилающие полости и покрывающие некоторые органы. В их число входит и слизистая оболочка половых органов, используемая для введения лекарств при заболеваниях влагалища и матки. Вопрос о действии химических агентов на неповрежденную кожу рассматривается в зависимости от растворения антигенов в жирах. Повреждения кожи способствуют проникновению антигенов внутрь, их всасыванию.

Концентрация и разовая доза разрешающего действия антигена характеризует степень сенсibilизации организма: чем меньшая доза антигена вызвала шок или иную острую аллергическую реакцию, тем выше степень предшествующей сенсibilизации больного. Для развития клинических проявлений аллергической реакции разрешающая доза антигена абсолютного значения не имеет: эти реакции возникают как от применения терапевтических, так и от введения ничтожно малых или избыточных (но не смертельных) количеств антигена. В последних случаях всегда следует сопоставить введенное количество препарата широте его терапевтического действия, которая у большинства современных малотоксичных препаратов равна 1 : 500, 1 : 1200 и более. При этом превышение терапевтической дозы в 2, 3 и даже 10 раз не имеет существенного значения; так, введенное количество вещества все-таки оказывается ближе к терапевтической, чем к токсической дозе. Следовательно, в патогенезе тяжелых аллергических реакций все очевиднее становится значение индивидуальной или групповой (параллергической) предрасположенности вследствие бывших ранее контактов с антигеном, например многократных курсов лечения антибиотиками или бесконтрольного применения в значительных количествах различных медикаментов, предшествующих аллергических и некоторых других заболеваний.

Из особенностей состояния организма в период развития аллергической реакции подлежит учету возраст, пол, предшествовавшие заболевания и т.п. При этом у лиц преклонного возраста и у детей подобные состояния развиваются реже. Женщины оказываются более чувствительными к действию антигенов, чем мужчины. Причины этих различий точно не известны, не исключена возможность эндокринных особенностей организма женщин. У больных, особенно страдающих длительными истощающими заболеваниями, подобные реакции возникают реже и протекают мягче. Поражения печени и эндокринных желез предрасполагают к аллергическим состояниям. Воздействия окружающей температуры и климата трудно поддаются учету в смысле оказания влияния на аллергические состояния. У лиц, систематически применяющих некоторые лекарственные

вещества (наркотики), вместо аллергии возникает хорошо известное привыкание даже к очень большим дозам этих средств (наркомания).

Сходство или даже тождество клинических проявлений при аллергии и некоторых иных заболеваниях, например геморрагическом васкулите, узелковом периартериите, системной красной волчанке и др., нередко создает трудности для дифференциальной диагностики. Поэтому при спорных вопросах о причине развития длительного заболевания или наступления непредвиденной смерти всегда должен быть решен основной вопрос о наличии или отсутствии аллергического состояния в судебно-медицинском значении.

При судебно-медицинском доказательстве аллергических состояний используются: материалы, собранные при следствии; результаты судебно-медицинского освидетельствования пострадавшего в стационаре или лаборатории; акт судебно-медицинского исследования трупа; данные судебно-химических и других специальных лабораторных исследований.

Характер, порядок и объем следственных действий при аллергии направлен на исключение отравления, инфекции, травмы и подтверждение наличия у пострадавшего аллергического состояния. Эти действия полностью соответствуют тем, которые изложены в учебниках по судебной медицине. В дополнение необходимо учитывать следующее.

Иногда клинические проявления аллергического состояния наблюдают только окружающие больного случайные лица, которых в подобных случаях надо тщательно расспросить.

Так, в одном из наших наблюдений у больного 56 лет вскоре после инъекции пенициллина появилась резкая гиперемия лица, интенсивный зуд, он стал задыхаться и еще до прихода медицинского персонала впал в бессознательное состояние и затем внезапно умер. Все эти изменения наблюдали только соседи по палате, так как медицинская сестра, сделавшая инъекцию, ко времени начала реакции уже вышла из палаты.

В другом случае больная внезапно умерла в магазине через 15—20 минут после инъекции витамина В₁. Окружавшие ее покупатели рассказали, что больная вдруг стала задыхаться, что лицо, шея и руки в нее покрылись крупными пятнами крапивницы, что она сильно чесала ладони и лицо.

Для неоспоримого доказательства контакта с антигеном у пострадавших необходимо осматривать места парентерального введения лекарств или укуса насекомых. В случае смерти больных ткани из этих мест необходимо брать для гистологического изучения. При этом иногда удается выявить проявления местной тканевой аллергии (эозинофилию, васкулиты, отек) или остатки жалающего аппарата насекомых как бесспорное доказательство бывшего укуса.

Установление обстоятельств, при которых развилась та или иная аллергическая реакция, должно производиться весьма тщательно. При этом необходимо выяснить сведения о профессии и условиях труда пострадавшего и окружающих его лиц. Так, известно, что некоторые профессии (медицинские и близкие к ним) предрасполагают к развитию аллергии. Необходимо также уточнить факты использования средств бытовой химии, выяснить данные о самочувствии и трудоспособности пострадавшего перед данным событием, о характере и условиях применения им лекарств, о непосредственных обстоятельствах развития аллергического процесса и т.п.

При осмотре места происшествия в случаях внезапной смерти следует обратить особое внимание на возможность обнаружения и обязательного изъятия для изучения остатков введшихся жидкостей и лекарств. Медикаменты должны быть исследованы независимо от того, соответствует ли этикетка флаконов или ампул назначению врача. Подлежат изъятию и изучению также упаковочные материалы лекарств с целью исключения технических ошибок, например выдачи одного лекарства с этикеткой другого, как об этом упоминалось выше. Необходимо также постараться выявить факт воздействия холода, укусов насекомых или введения лекарств путем обнаружения у пострадавшего рецептов, записей о введении лекарств, специальных пометок в журналах регистрации лечебных учреждений, а также проездных билетов и т.п. Эти материалы должны быть подвергнуты оценке совместно с другими данными.

Следственные документы (протоколы допросов заявителя и других лиц) могут содержать важные для экспертизы аллергического состояния сведения о профессии и занятиях умершего, условиях и обстоятельствах смерти или развития у пострадавшего патологического состояния, применявшихся видах и методах помощи, характере и путях введения лекарств. Если помощь больному оказывалась медицинским работником, то надо выяснить, какие проявления болезненного состояния у больного или явления наступления смерти он наблюдал, какие виды и средства помощи он применял.

Медицинские документы, в которых содержатся описания течения заболевания и указан характер медицинской помощи, должны быть представлены эксперту органами следствия до начала

освидетельствования потерпевшего или исследования трупа.

При расследовании дел об аллергии иногда возникает необходимость производить освидетельствование живых лиц для решения вопроса о состоянии здоровья, исходе аллергии, характере аллергена, поздних и стойких осложнениях. В таких случаях врачи-эксперты, помимо знакомства с материалами следствия, должны изучить истории болезни пострадавшего, данные лабораторных исследований, произвести обследование пострадавшего совместно с лечащим врачом и, если необходимо, получить консультации у соответствующих врачей-специалистов. Заключение в таких случаях носит только предварительный характер. Амбулаторное судебно-медицинское освидетельствование при несмертельных аллергических состояниях производится редко и только в тех случаях, когда по поручению органов следствия необходимо определить тяжесть аллергического поражения. Однако и в таких случаях экспертиза сначала должна полностью подтвердить, что у больного действительно произошла аллергическая реакция. Материалами для такого вывода служат данные следственных, в том числе медицинских, документов об оказании помощи и лечении, результаты лабораторных исследований и данные освидетельствования, проводимого судебно-медицинским экспертом. По установлении аллергии и ее последствий определяют их тяжесть.

Для постановки правильного диагноза имеют значение анамнестические данные, тщательное обследование больного и наблюдение за динамикой клинической картины, своевременно произведенные лабораторные исследования крови, мочи, кала и др., а также результаты серологических исследований. Должно быть исследовано и вводимое лекарственное вещество.

Оказание медицинской помощи больным с аллергическими состояниями относится к прямым обязанностям лечащих врачей и поэтому может быть объектом судебно-медицинского рассмотрения. Эксперту должны быть известны как общие принципы лечения аллергии, так и специальные методы, применяемые при определенных формах лекарственной патологии. Поэтому в каждом конкретном случае эксперт должен учесть не только клиническую картину аллергического состояния, но и методы и средства, применявшиеся при его лечении.

Лечение аллергических состояний по существу производится симптоматически. В случаях острых реакций прежде всего удаляют из организма антиген или принимают меры к его иммобилизации. Самостоятельное значение имеют химическая нейтрализация антигена (своего рода антидотная терапия) там, где это возможно. Однако применение подобных средств требует хороших знаний во избежание лечебных ошибок, которые могут причинить в этих условиях дополнительный вред больному.

Известную сложность представляет квалифицированное судебно-медицинское исследование трупа. При этом, помимо аутопсии, следует пользоваться гистологическим исследованием тканей внутренних органов, бактериологическим исследованием крови (при посттрансфузионных осложнениях как крови донора, так и реципиента), исследованием трупной крови на признаки гемолиза, определение ее групповой и типовой принадлежности и т.п. При экспертной оценке посттрансфузионных осложнений важно установить причину осложнения, которое может быть обусловлено биологическими особенностями крови донора или реципиента. Это решается результатами исследования крови.

Сходство картины наступления смерти при ряде аллергических состояний (анафилактический шок) и некоторых заболеваниях (шок при инфаркте миокарда) нередко приводит к ошибочному предположению о том, что смерть не была связана с внешним воздействием, в том числе с введением антигена. В подобных случаях осмотр трупа чаще всего происходит без участия судебно-медицинского эксперта. Между тем и в таких случаях необходимо прежде всего исключить аллергию по общим правилам исследования этих состояний.

Некоторые данные, имеющие диагностическое значение, позволяют установить наружный осмотр трупа. К ним относится выявление экхимозов на теле, ангионевротических отеков, желтухи и др. Могут быть обнаружены некротические язвы в полости рта и на коже в местах введения лекарств. При осмотре трупа необходимо обязательно убедиться в наличии следов медицинских уколов, которые подтверждают факт парентерального введения лекарств. Язвенно-некротические процессы могут быть выявлены также вокруг заднего прохода и во влагалище, геморрагии — на конъюнктиве и др. Кроме того, можно обнаружить изменения во влагалище, если препарат вводился *per vaginam*, например при медицинском или криминальном прерывании беременности.

При гемолитических состояниях имеет значение цвет сыворотки крови. В случаях рецидивов гемолитических состояний может отмечаться изменение цвета некоторых органов вследствие ге-

мосидероза. На слизистых оболочках пищевода, желудка и кишечника могут быть выявлены симптомы распространенного некротически-язвенного процесса. Степень и характер этих изменений весьма разнообразны и зависят от особенностей реактивности организма. В некоторых случаях эти поражения вызывают значительные деструктивные изменения,

вплоть до прободения полых органов. В более поздних стадиях на месте локализации подобных изменений могут возникнуть уродующие рубцы. Изменения в печени могут носить характер некроза, что в дальнейшем подтверждается и гистологически. Эти некрозы могут достигать размеров тотальной подострой желтой атрофии. Очень часто обнаруживаются бронхоспазм, признаки острой эмфиземы легких со значительным расширением альвеол вплоть до их разрыва и образования спонтанного пневмоторакса или подкожной эмфиземы, а также очаги асептических некрозов различной величины. В более тяжелых случаях поражения легких развиваются пневмониты. В почках также могут быть изменения характера дегенеративного некроза или некротического нефрита вплоть до полного некроза коры.

Результаты судебно-медицинского исследования трупа должны оцениваться в их совокупности и обязательно в сочетании с клиническими данными и материалами следствия. При судебно-медицинской экспертизе аллергий известную помощь оказывает ряд лабораторных исследований. Так, судебно-химическое исследование позволяет до некоторой степени исключать отравление в случаях ранней смерти от шока. В случаях смерти от поздних аллергических состояний медикаментов, как правило, не обнаруживают в организме пострадавших. При этом никогда не следует оставлять без внимания, что положительный результат судебно-химического исследования сам по себе, взятый изолированно, еще не доказывает факта отравления, а не аллергического состояния, так же как отрицательный результат его не исключает.

Таким образом, в случаях лекарственной аллергии судебно-медицинская экспертиза назначается органами следствия в случаях непредвиденной смерти больного или возникновения ближайших или отдаленных последствий аллергической реакции, наносящих ущерб здоровью пострадавшего. При судебно-медицинской экспертизе аллергических состояний в первую очередь должен быть решен вопрос о действительном наличии у больного аллергической реакции, а также определении тяжести повреждения его здоровья.

Работникам органов следствия при направлении подобного дела на экспертизу иногда бывает трудно сформулировать вопросы, на которые должна ответить экспертная комиссия. Поэтому экспертам не только следует дать исчерпывающие ответы на поставленные вопросы, но и прежде всего помочь следователю сформулировать их так, чтобы они отражали существо рассматриваемого дела.

Экспертиза аллергических состояний при лекарственных воздействиях

Лекарственные вещества в определенных условиях проявляют себя как антигены. Поступление лекарств-антигенов в ткани организма, особенно в лимфатические узлы и селезенку, сопровождается гиперплазией и плазматизацией их лимфоидной ткани, а также увеличением выработки антител. В тканях многих органов в ответ на поступление лекарств-антигенов закономерно наблюдаются изменения, характерные для различных стадий иммунологического процесса. Помимо этого, при введении лекарств-антигенов в организме создаются условия для развития аутоиммунных процессов вследствие повреждения лекарством клеток органов и тканей. В отдельных случаях лекарства вызывают тяжелые реакции, в результате которых может наступить смерть или стойкое расстройство здоровья. В таких случаях возникает необходимость установления этиологической роли лекарств в происхождении осложнений.

Судебно-медицинская экспертиза в подобных случаях в первую очередь должна разрешить основной вопрос — о связи возникшего осложнения с введением лекарственного препарата. Установление причинной связи между приемом лекарств и развитием тяжелых осложнений представляет трудности и для лечащих врачей, и для экспертов вследствие сложности, механизмов развития патологических процессов, лежащих в основе аллергического действия лекарств и недостаточной разработки этих вопросов в современной медицине. Трудности эти усугубляются еще и тем, что экспертиза чаще всего производится ретроспективно — после смерти больного или установления необратимости возникшего осложнения, когда применение каких-либо дополнительных уточняющих обследований, как правило, бывает уже невозможно. Заключение обычно базируется

на изучении клинической характеристики и особенностей течения заболевания, эффективности его лечения и реакции больного на терапию по данным медицинских документов. Известное значение имеют показания свидетелей-очевидцев случившегося (обслуживающего медицинского персонала, родственников, соседей по палате) о бывших у больного проявлениях тяжелого состояния. При этом удается получить сведения о появлении сосудистых расстройств в виде изменения окраски кожных покровов, крапивницы, зуда, удушья и других нестойких признаков анафилактической реакции, не имеющих в дальнейшем морфологического подтверждения. При решении этого важнейшего вопроса эксперту помогает знание клинических проявлений и особенностей течения аллергических реакций на лекарства. Клинические проявления лекарственной аллергии весьма разнообразны. Прежде всего они существенно отличаются от специфического фармакологического или иного токсического действия лекарств и стереотипно повторяются при введении любого вещества-антигена в значительной степени независимо от его химической структуры и фармакодинамического эффекта. Так, лекарственная аллергия типа сывороточной болезни при лечении, например, бромом остается своеобразным страданием, совершенно не похожим на отравление этим же препаратом. Отличны друг от друга и морфологические проявления этих состояний.

Основными клиническими признаками лекарственной аллергии являются различные изменения крови, наблюдающиеся у 87,7% больных, высыпания на коже и слизистых оболочках (64,7%), повышение температуры до высоких, иногда гиперпиретических цифр (60,7%), воспаление суставов и серозных оболочек (около 20%), поражения сердечно-сосудистой (47%), дыхательной (28,3%) и многих других систем и органов. Чаще эти проявления бывают функциональными и легко обратимыми, реже они достигают степени выраженных и сопровождаются грубыми морфологическими изменениями, обусловленными аллергической дезорганизацией в первую очередь соединительной ткани. Случаи наиболее тяжелого, многосиндромного течения лекарственной болезни, когда наряду с лихорадкой неправильного типа, лейкоцитозом со значительным сдвигом, высыпаниями (особенно геморрагическими) констатируются лимфаденопатия, гепато-лиенальный синдром, деструктивный пневмонит или энцефалит, поражения почек, а нередко и других внутренних органов, служат источником ошибочного распознавания генерализованного инфекционного процесса, например сепсиса, милиарного туберкулеза и т.п.

При экспертном анализе клинических данных лиц, страдающих аллергическими реакциями на лекарства, следует иметь в виду следующие основные особенности наблюдающихся при этом симптомов.

Медикаментозно-аллергические изменения крови бывают разнообразными и касаются клеток лейкоцитарного ряда, тромбоцитов, эритроцитов и изменений в сыворотке. У больных наблюдались как признаки угнетения кроветворения в виде анемии, агранулоцитоза, тромбоцитопении, панцитопении, вплоть до панмиелофтиза, так и симптомы повышения функции костного мозга в виде различной степени лейкоцитоза со значительным сдвигом влево вплоть до тяжелых лейкомоидных состояний, тромбо- и эритроцитозов.

Наиболее характерными для лекарственных гемопатий являются изменения гранулоцитов типа гранулопений и агранулоцитозов. Под влиянием лекарственных препаратов количество лейкоцитов у больных может уменьшаться до $600-100$ в 1 мм^3 и они могут даже полностью исчезать из крови. Оценка подобных изменений в крови не вызывает затруднений у тех больных, у которых имеются и другие бесспорные проявления аллергии (сыпи, ангионевротический отек, астма). Большие трудности все еще встречаются при возникновении агранулоцитозов в качестве изолированного синдрома. Неправильная оценка таких синдромов приводит к ошибочной тактике врача у постели больного, что усугубляет его патологическое состояние. Смерть больных от лекарственных агранулоцитозов и до сих пор еще сравнительно нередко является причиной специального рассмотрения. В качестве иллюстрации приводим следующее наше наблюдение.

Больная А-о, 55 лет, служащая, в течение ряда лет неоднократно обращалась в поликлинику по поводу простудных заболеваний (межреберной невралгии, ангионевроза коронарных сосудов, вегетативно-сосудистой дистонии, гастроэнтерита, отита) и с успехом применяла различные лекарства, в том числе неоднократно антибиотики и сульфаниламиды. В феврале 1954 г. у нее возникли отек и покраснение век. В 1964 г. введение пенициллина по поводу нетяжелой ангины осложнилось развитием бронхиальной астмы и обратимой лейко- и гранулопенией (количество лейкоцитов—3500, гранулоцитов 36%), что не было правильно оценено лечащими врачами. Повторное применение пенициллина, а позднее и сульфаниламидов каждый раз сопровождалось рецидивом гранулопении, которая в течение последних 3 лет стала стойкой и сохранялась в межприступные периоды. Недостаточность функции кроветворения сказалась и в том, что перенесенная больной бесспорная бактериальная бронхопневмония в 1966 г. не вызвала лейкоцитоза (ко-

личество лейкоцитов в разгар болезни достигало всего 8300 в мм³, гранулоцитов 47%). 20/III 1968 г. в связи с головной болью больная приняла несколько порошков анальгина и амидопирина. В течение последующих 3 дней у нее катастрофически уменьшилось число лейкоцитов в крови до 1000 мм³ с почти полным отсутствием гранулоцитов (палочкоядерных 1%, сегментоядерных 28%). Увеличились лимфатические узлы на шее слева до величины фасоли (2х3 см), в околоушной области слева появились пустулезные высыпания, развился афтозный стоматит, желтуха. Продолжение применения амидопирина привело к появлению распространенных некрозов тканей ротовой полости, пищевода, желудка и тонкого кишечника. Заболевание протекало с высокой лихорадкой и осложнилось развитием стафилококкового сепсиса, от которого больная и погибла на 7-й день от начала приема амидопирина.

При патологоанатомическом исследовании трупа выявлены участки изъязвления кожи лица, отек мягких тканей щеки и половины шеи слева, поверхностные некрозы слизистых оболочек рта и надгортанника, множественные язвы на слизистых оболочках тонкого и толстого кишечника, а также умеренный атеросклероз коронарных сосудов, кардиосклероз, артерионефросклероз, полнокровие внутренних органов.

При гистологическом исследовании тканей выявлены очаговые некрозы с кровоизлияниями и инвазией микробов кожи левой щеки и волосистой, части головы, слизистой и подслизистой оболочек надгортанника, тонкого и толстого кишечника, а также мышц шеи; инфильтрация тканей вне зоны некроза клетками моноцитарного и миелоидного ряда с большим количеством эозинофилов и почти полным отсутствием нейтрофильных лейкоцитов, фибриноидный некроз и тромбоз части мелких сосудов; начальные признаки очагового миокардита; «опустошение» пульпы селезенки, признаки активации кроветворения в костном мозге, отек печени, явления нефроза. Умеренно выраженный коронарокардиосклероз и артерионефросклероз, полнокровие органов, отек легких, головного мозга и стромы миокарда.

Все изложенное выше позволило комиссии специалистов прийти к выводу, что гражданка А. о страдала заболеванием крови — агранулоцитозом, по-видимому, лекарственного происхождения, осложнившимся язвенно-некротическим поражением слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и терминальным сепсисом, послужившим непосредственной причиной смерти.

Как показывает приведенное наблюдение, лекарственный агранулоцитоз нарушает самочувствие больных главным образом при появлении осложнений (язвенно-некротические процессы) или присоединении вторичной инфекции (стафилококковый сепсис). При отсутствии подобных изменений самочувствие больных остается хорошим. Изменения в крови у подобных больных выявляются лишь при специальном исследовании. Особенно быстро агранулоцитоз развивается у лиц с предшествующей лейкопенией.

У больных с лекарственной аллергией реже встречается лейкоцитоз, при этом число лейкоцитов колеблется от 8000 до 50 000 в 1 мм³. Лейкоцитоз сопутствует обычно наиболее остро и тяжело протекающим формам лекарственной аллергии. Особенно высокий лейкоцитоз наблюдается у больных с неспецифическими (лекарственными) изменениями в легких. При этом повышение числа лейкоцитов в периферической крови отражает остроту аллергического состояния, а не инфекционного процесса, как это иногда все еще расценивают у отдельных больных. Правильная оценка лейкоцитоза имеет принципиальное значение для эксперта в связи с необходимостью квалифицировать правильность тактики врача у постели больного. Все еще бытующее у некоторых врачей представление о связи лейкоцитоза исключительно с инфекцией приводит иногда к ошибочной тактике врача или неверным оценкам всего процесса при последующем рассмотрении материалов дела.

Ни степень лейкоцитоза, ни выраженность лейкопении не определяют прогноза заболевания, как это отмечено многими авторами.

У больных с лекарственной непереносимостью можно наблюдать довольно быстро наступающие колебания числа лейкоцитов. Так, у одной нашей больной количество лейкоцитов в 1 мм³ крови в течение 2 дней увеличилось с 3700 до 12 500, у другой — в течение 3 дней с 3600 до 37 000. Можно полагать, что столь значительные колебания отражают достаточную широту функциональных возможностей системы кроветворения, что подтверждается также появлением значительного числа молодых форм лейкоцитов в определенные периоды лекарственной аллергии.

Помимо изменения общего количества лейкоцитов при лекарственной аллергии, изменяется их качественный состав, что отражается лейкоцитарной формулой. Так, хорошо известна связанная с лекарственной непереносимостью эозинофилия различных степеней, по нашим данным, от 6 до 50,6%. Эозинофилия чаще всего сочеталась с крапивницей, сыпями, артралгиями, а также неспецифическими воспалительными изменениями во внутренних органах, особенно легких. В ранних наблюдениях наибольшая эозинофилия (50,5%) сочеталась с изменениями в легких и сердце.

Следует отметить, что, несмотря на сравнительную известность эозинофилии как типичного проявления аллергического состояния, все еще встречаются случаи игнорирования этого показателя при ведении больных, что приводит к ошибочной диагностике.

В одну из больниц поступил больной Г., 37 лет, инженер-конструктор, с предположительным диагнозом —

ревматизм. В прошлом больной был практически здоров, очень редко страдал ангинами, по поводу которых принимал антибиотики (пенициллин, тетрациклин) и сульфаниламиды. Лечение осложнилось аллергической реакцией на эти препараты, в связи с чем в амбулаторной карте красным карандашом была сделана соответствующая запись. За неделю до госпитализации у больного вновь появились боли в горле без повышения температуры и существенного изменения общего состояния. По своей инициативе принимал антибиотики (тетрациклин— количество точно не установлено). Состояние резко ухудшилось: появились слабость, лихорадка, неприятные ощущения в сердце, уменьшилось выделение мочи. Через 9 часов с момента госпитализации больной внезапно скончался. За это время кровь больного не была исследована.

При патологоанатомическом исследовании выявлены эозинофильные инфильтраты в тканях многих органов, повышенное содержание эозинофилов в периферической крови, что отчетливо видно на поперечных срезах сосудов, а также признаки гемолиза. В желудке больного была найдены съеденные накануне грибы, что дало основание предположить возможность отравления грибами. Однако исследование грибов, употреблявшихся больным, показало их полную доброкачественность. Отравление грибами, как возможная причина смерти больного, было исключено специальным исследованием.

Экспертная комиссия пришла к выводу, что смерть больного связана с распространенным тяжелым аллергическим процессом, возникшим, по-видимому, в связи с повторным применением ранее плохо переносимых лекарств (антибиотики).

Помимо эозинофилии, может возникнуть и анэозинофилия. Последняя обычно имела у тяжелобольных и в наиболее тяжелые периоды болезни. В частности, у большинства умерших больных лекарственная непереносимость протекала с анэозинофилией. При благоприятном течении болезни анэозинофилия сменялась эозинофилией, как при инфекционных заболеваниях.

Изменения крови довольно быстро исчезали с отменой плохо переносимого препарата. В отдельных случаях обратное развитие их задерживалось, иногда на несколько месяцев, как это представлено на рис. 2. В еще более редких случаях, особенно при реакциях агранулоцитарного типа, процесс становился стойким, хроническим. Хронические лекарственные агранулоцитозы описаны неоднократно. Однако подобные стойкие патологические реакции крови возможны и в случаях, протекающих с лейкоцитозом. При этом изменения в крови по существу напоминают обычный лейкоемический процесс. Особенно отчетливо это сходство бывает в тех случаях, когда в крови появляются и молодые клеточные формы. Существование переходов между нейтропенией и нейтрофилезом в стадиях острой лекарственной непереносимости позволяет ставить вопрос о наличии переходов между медикаментозными агранулоцитозами и лейкоемическими, а возможно и истинно лейкоемическими состояниями. Вопрос этот в настоящее время окончательно не решен, однако предположение о возможности перехода агранулоцитоза в лейкоемический процесс вследствие нарушения при аллергии регуляторных воздействий на костный мозг, по-видимому, допустимо.

При пункции грудины в периоды главным образом затяжных реакций со стороны крови в случаях агранулоцитозов обычно находят опустошенный или бедный клетками костный мозг. При лейкоемидных реакциях глубоких изменений в костном мозге не выявляется, что, по-видимому, отражает более ранние стадии процесса. Изучение костного мозга у погибших больных выявляло как нормальные, так и измененные показатели.

У отдельных больных отмечена тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома. В еще более редких случаях развивался тяжелый панмиелофтиз.

Изменения красной крови у больных с лекарственной непереносимостью встречаются гораздо реже. Малокровие чаще развивалось в период острых проявлений лекарственной непереноси-

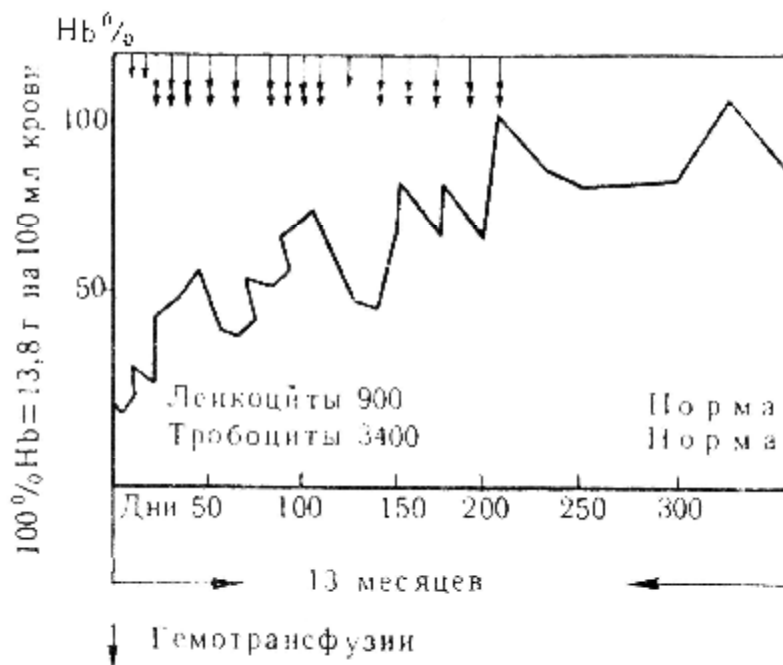


Рис. 2. Динамика гематологических показателей при сенсibilизации к новарсенолу (по Spein).

мости, как правило, одновременно с другими ее проявлениями и быстро исчезало после отмены лекарств, иногда даже без какого-либо дополнительного гемостимулирующего воздействия.

Быстро протекавшие случаи лекарственной непереносимости обычно не изменяли РОЭ и ее динамика соответствовала течению основного заболевания. У части больных РОЭ значительно ускорялась (до 50—60 мм в час) и отражала динамику основных проявлений лекарственной аллергии. Максимальные цифры РОЭ до 100 мм в час мы отмечаем у одной больной с болезнью Боткина при непереносимости камполон. Эта цифра тем более показательна, что при болезни Боткина РОЭ обычно понижается.

Биохимические сдвиги в крови при лекарственной непереносимости 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. Большой интерес представляют изменения белков сыворотки крови и их фракций. Обычно увеличивается содержание глобулиновых фракций за счет β - и γ -глобулинов. Иногда подобные изменения служат поводом для появления резко положительных реакций связывания комплемента, что приводит к ошибочному предположению о наличии сифилитического заболевания. Можно лишь отметить, что осадочные пробы и содержание прямого билирубина изменяются, как правило, у тех больных с лекарственной болезнью, у которых в процесс вовлекается печень. Количество остаточного азота обычно повышается при тяжелых поражениях почек.

У больных с геморрагическими проявлениями лекарственной болезни проверен так называемый геморрагический статус. Значительных отклонений в этих показателях не наблюдалось. Повидимому, кровоточивость у таких больных связана не с изменениями противосвертывающих факторов, а с поражением сосудистых стенок (васкулит). Это положение подтверждается и случаями развития синдрома Мошковица, наблюдаемых и нами. Исключением в этом отношении являются больные с апластическим малокровием, кровоточивость у которых обусловлена тромбопенией.

Следовательно, при лекарственной болезни наблюдаются разнообразные, но мало специфичные изменения в крови. В костном мозге содержатся в значительном количестве недифференцированные ретикулярные и плазматические клетки. Гиперплазия их сопутствует большинству аллергических состояний.

Лимфаденопатия обычно возникает в лимфатических узлах на шее, в над- и подключичных ямках, подмышечных впадинах и паховых областях. Нередко лимфаденопатия бывает довольно распространенной. На аутопсии трупов, погибших от лекарственной непереносимости, можно отметить гиперплазию лимфатических узлов в других, недоступных пальпации областях (корни брыжейки, паратрахеальные и др.). Увеличение лимфатических узлов чаще всего сопутствует медикаментозному агранулоцитозу и распространенной лекарственной болезни замедленного типа. У некоторых больных увеличение лимфатических узлов было результатом местных лекарственно-аллергических процессов.

В пунктатах лимфатических узлов, полученных в период выраженной лекарственной аллергии, обычно находят гиперплазию лимфоидной ткани без каких-либо указаний на специфичность поражения.

Как правило, лимфатические узлы уменьшаются в размере до исходной величины одновременно с исчезновением других проявлений лекарственной болезни. В редких случаях, особенно при многократных рецидивах аллергии, редукция лимфатических узлов затягивается и у отдельных лиц увеличение их остается стойким. При повторных пункциях стойко гиперплазированных лимфатических узлов можно отметить морфологические признаки метаплазии лимфоидной ткани, характерные для ретикулезов, а в последующем и для клинически более очерченных форм поражения лимфоретикулярного аппарата (лимфогранулематоз, лимфатический лейкоз).

Приблизительно у $\frac{1}{3}$ больных, наблюдается увеличение селезенки. Механизм его, по-видимому, не всегда одинаков. Спленомегалия может сочетаться с гемолитическим синдромом, гепатитом, лимфаденопатией и миелопатией. Увеличение селезенки бывает довольно ранним симптомом и появляется обычно на 2—3-й сутки лекарственной болезни. Для лекарственной болезни, по нашим данным, характерно незначительное увеличение селезенки, которая в таких случаях бывает обычно безболезненна и в отличие от сепсиса не дает соскоба. У некоторых больных необходимо настойчивое исследование, чтобы констатировать увеличение селезенки. По

прекращении контакта больного с антигеном селезенка обычно быстро подвергается обратному развитию. В тех случаях, когда лекарственная непереносимость принимает затяжное течение, обратное развитие селезенки может задерживаться на более длительные сроки; в отдельных случаях увеличения селезенки превращается в один из признаков системного процесса.

Поражения кожи и слизистых оболочек, при лекарственной аллергии отличаются чрезвычайным разнообразием и изменчивостью по внешнему выражению, локализации и распространенности.

Наиболее характерными для лекарственной аллергии являются разнообразные сыпи (коре-, скарлатиноподобные и т.п.), эритема, крапивница, папулы, везикулы и буллы, воспалительные инфильтраты и некрозы участков кожи. На слизистой оболочке развиваются энантема и гиперемия, пузырьки и пузыри, эрозии и геморрагии (рис. 3). Эти изменения могут локализоваться на месте введения лекарства при любом другом участке тела, а также быть распространенными по нескольким областям или всему кожному покрову и слизистым оболочкам.



Рис. 3. Язвенно-некротический стоматит при непереносимости фенолфталеина.

Гистологические изменения в коже и слизистых оболочках при этом зависят от формы сыпи. На местах высыпаний обычно отмечается отек сосочкового и подсосочкового слоев дермы, расширение мелких сосудов, воспалительные инфильтраты, состоящие из лейкоцитов и лимфоцитов, нередко со значительной примесью эозинофилов. В эпидермисе возникают явления отека вплоть до образования пузырей. В случаях геморрагического характера процесса гистологические данные отражают сосудистые поражения. В более тяжелых и распространенных случаях изменения на коже и слизистых оболочках становятся близкими или идентичными поражениям кожи при системной красной волчанке (рис. 4). Обычно наиболее тяжелым формам лекарственной болезни сопутствуют и более глубокие формы поражения кожи.

У большинства больных лекарственные высыпания сопровождаются зудом различной интенсивности, вплоть до мучительного, приводящего к образованию расчесов и присоединению вторичной инфекции.

Обратное развитие высыпаний протекает по-разному. Чаще сыпи исчезают быстро бесследно после отмены плохо переносимого препарата. При наличии более глубоких поражений кожи и слизистых оболочек на их обратное развитие требуется 3—5 дней. Реже эти сроки затягиваются на более продолжительный период. В некоторых случаях процесс приобретает хроническое течение.

Из вторичных элементов на местах высыпаний можно наблюдать шелушение различного (отрубевидного, пластинчатого) характера (рис. 5) или пигментацию (рис. 6). В области некрозов кожи развиваются плотные корки и позднее уродующие рубцы.

Одним из наиболее частых симптомов лекарственной болезни является лихорадка. По нашим данным, повышение температуры наблюдалось у 60,7% больных, из которых у 11% наблюдалась субфебрильная температура и у 50% — высокая и гиперпиретическая.



Рис. 4, а, б. Симметричные высыпания на коже лица, ушных раковин, шеи и красной кайме губ при аллергии к сульфатазолу.

Как правило, лихорадка сопровождалась другими проявлениями аллергии, что облегчало ее правильную оценку. У 24% больных лихорадка наблюдалась как изолированный синдром или в

сочетании с менее известными проявлениями лекарственной болезни (миокардиты, пневмониты, энцефалиты и др.), что иногда служило источником ошибочного диагноза инфекционных заболеваний, главным образом сепсиса.

Анализ лихорадочных реакций у больных с лекарственной аллергией еще раз подчеркивает, что лихорадка — не только проявление инфекционного процесса. Повышение температуры, парадоксально возникшее на исходе заболевания при успешном лечении тем или другим препаратом или даже вскоре после его окончания, всегда должно быть поводом для обсуждения возможности лекарственной этиологии лихорадки.

Тем не менее, как отмечалось ранее, до последнего времени лихорадочная реакция является источником диагностических ошибок, так как среди практических врачей все еще не изжито представление о прямой и исключительной связи повышения температуры с инфекцией. Поэтому нередко лекарственную лихорадку при успешном лечении инфекционных заболеваний эффективным противомикробным средством расценивают как проявление обострения процесса и без достаточных обоснований продолжают лечение в тех случаях, когда имеются показания к его прекращению (у больных с активным туберкулезом при лечении их противомикробными средствами или у больных с 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.



Рис. 6. Стойкая пигментация кожи на местах гигантских и более мелких буллезных высыпаний. Аллергический дерматит вследствие сенсибилизации к тетрациклину и сульфаниламидам.

Случайная или преднамеренная отмена антибиотиков приводила к улучшению, а затем к полному восстановлению состояния больных. Применение в этот период противоревматических средств создавало иллюзию особой эффективности противоревматического лечения и тем укрепляло мнение врача в ошибочном диагнозе ревматизма. Последующее применение антибиотиков с целью противорецидивного лечения или по иному поводу осложнялось тяжелым шоком или распространенным сывороточно-лекарственным синдромом.

Больная З., 26 лет, находилась под наблюдением врачей с 1958 г. (в течение 8 лет) в связи с подозрением на ре-



Рис. 5. Пластинчатое шелушение кожи стоп при аллергии к сульфатадиазолу.

цидивирующий ревмокардит. За это время ей проводилось неоднократное противоревматическое лечение с применением антибиотиков, которые больная переносила без осложнений. По заключению врачей больницы, где больная находилась на стационарном лечении с 3/IX по 22/X 1965 г., у нее были выявлены признаки ревматического митрального комбинированного порока сердца с преобладанием недостаточности двустворчатого клапана и ревмокардита. В соответствии с этим диагнозом весной 1966 г. в течение 6 недель больной проводили профилактическое лечение бициллином, которое она перенесла хорошо.

В конце ноября 1967 г. больная обратилась к врачу с жалобами на ухудшение самочувствия, повышение температуры до 37,5—38°, боли в суставах. Несмотря на то что врач усомнился в наличии у больной ревматизма, 27/XI 1967 г. больной была сделана очередная инъекция бициллина 3 (форте) в количестве 1 200 000 ЕД внутримышечно. Введение бициллина осложнилось тяжелой аллергической реакцией замедленного типа. При этом через несколько часов у нее появилось чувство «заложенности носа», кожный зуд на лице, повышение температуры до субфебрильной. Предполагая простудное заболевание, больная приобрела пенициллин и на следующий день в виде капель ввела его себе в нос. При этом состояние больной резко ухудшилось. Появилась сыпь по всему телу, температура повысилась до 40°, прогрессировала общая слабость. 20/IX больная была госпитализирована в районную больницу, где ей проводилось десенсибилизирующее лечение антигистаминными препаратами и хлористым кальцием внутрь, а с 1/XII и преднизолоном по 30 мг в сутки внутримышечно. Однако состояние больной не улучшилось. Для дальнейшего лечения была переведена в Центральный кожно-венерологический диспансер.

При поступлении состояние больной крайне тяжелое: температура 40,1°, сознание спутанное. Кожные покровы практически на всем протяжении покрыты сливающимися плоскими пузырями различных размеров с серозным содержимым. Многие пузыри вскрылись и обнажали эрозированную поверхность с обильным серозным отделяемым, напоминающим ожог II степени. На многих участках кожи эпидермис снимался при легком надавливании — положительный симптом Никольского. На стерильной простыне, в которой поднимали больную в палату, осталась большая часть отслоившегося эпидермиса кожи спины. В глубжележащих отделах кожи имелись сливающиеся петехии различных размеров, не исчезающие при надавливании предметным стеклом. На слизистой оболочке ротовой полости, а возможно и пищевода, имелись сплошные эрозии, в связи с чем прием даже жидкой пищи и воды был затруднен. Лимфатические узлы не увеличены.

Дыхание везикулярное, рассеянные сухие хрипы. Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные, нежный систолический шум у верхушки. Пульс 120 ударов в минуту, аритмичный. Артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Пальпировать печень, селезенку и органы брюшной полости было невозможно из-за тяжелого поражения кожи живота. Неврологический статус без особенностей. Олигурия.

В крови 3/XII: НЬ 12,2 г%, эр. 3840000, тр. 80640, л. 4500, с. 62%, п. 21%, э. 1%, лимф. 14%, мои. 2%; РОЭ 40 мм в час.

В сыворотке общего белка 4,78 г%. Альбуминов 33,33%; глобулинов: α_1 — 11,92%, α_2 — 12,4%, β — 13,8%, γ — 28,46%.

Остаточного азота 3/XII: 88,8 мг%. 6/XII: 108 мг%.

Удельные вес мочи 1025, белка 0,9%, лейкоцитов 5—7 в поле зрения.

Заболевание расценено как синдром Лайла. Больной назначено капельное внутривенное введение преднизолона по 90 единиц в сутки, полиглюкина, плазмы, электролитов, в том числе хлористого калия до 4,5 г в сутки; 8% раствора соды по 400 мл в сутки (в связи с ацидозом), физиологического раствора хлористого натрия, 20% гипертонического раствора глюкозы по 5 мл с введением инсулина из расчета 1 единица на 1 г сахара, а также в связи с опасностью инфекции внутримышечное введение синалгина по 100 мг 3 раза в сутки и 4% раствор амидопирина по 10 мл в связи с гипертермией. Дважды была перелита одноклассная кровь по 250 мл и введена пенициллиназа по 1 млн. ЕД.

Состояние больной продолжало оставаться тяжелым, хотя петехиальная сыпь через 3 дня побледнела. Несмотря на продолжавшееся лечение, состояние больной прогрессивно ухудшалось, развилась анурия, нарастала почечная недостаточность с азотемией, возникли пневмония и отек легких. На 6-й день поступления в институт и на 10-й день введения бициллина больная скончалась.

При патологоанатомическом исследовании выявлен резко выраженный распространенный эпидермолиз с обширными эрозиями кожи во всех отделах тела, эрозии на конъюнктивных и слизистых оболочках полости рта и носа, двусторонний очаговый гнойный нефрит, двусторонняя очаговая пневмония и начинающийся фибринозный плеврит, отек легких, мелкоочаговые кровоизлияния в легких, под эпикардом и в надпочечники. Дистрофия паренхиматозных органов. Ревматического порока сердца и изменений в клапанном аппарате сердца не обнаружено.

Таким образом, ошибочный диагноз ревматизма у больной З. привел к повторному применению антибиотиков, в том числе пролонгированного действия. При очередном (четвертом?) введении бициллина в терапевтической дозе лечение осложнилось аллергической реакцией вследствие изменения чувствительности организма больной к бициллину. Возникшее у больной осложнение протекало по типу замедленной аллергической реакции в виде мало известного клинического синдрома — эпидермолиза Лайла, что затрудняло правильную ориентацию врачей в состоянии больной и привело к недооценке возникшего осложнения в ранней стадии болезни.

Системный характер осложнения, обширность поражения кожного покрова с большой потерей белка и вторичным инфицированием, поздно начатое комплексное противоаллергическое лечение были основными причинами летального исхода.

Следовательно, при анализе артралгии, особенно у больных, применяющих те или иные биологически активные медикаменты, необходимо обязательно учитывать возможность лекарст-

венного ее происхождения и принимать меры к уточнению или исключению этого диагноза.

У 47% больных нами отмечены различные сердечно-сосудистые нарушения. У отдельных больных эти изменения выступают в клинической картине на первый план, у других они обнаруживаются лишь при тщательном клинико-инструментальном обследовании.

Значительную часть составляли функциональные нарушения в виде гипотонии, вплоть до тяжелых коллапсов при анафилактическом шоке, или расстройств ритма, вплоть до приступов мерцательной аритмии. Реже встречались органические поражения, связанные с аллергической дезорганизацией соединительной ткани.

Из органических поражений первое место по частоте и значимости занимают поражения сосудов в виде различного рода васкулитов (узелковый периартериит, системная красная волчанка, дерматомиозит, геморрагический васкулит, недифференцированный васкулит).

Среди органических поражений сердца встречаются миокардиты, эозинофильные инфильтраты миокарда, перикардиты.

Как функциональные, так и органические поражения сердца и сосудов при лекарственной непереносимости могут протекать тяжело и обусловить смертельный исход. По нашим данным, от острой сосудистой недостаточности или в более поздние периоды от прогрессирующей недостаточности сердца умирает основная масса подобных больных. Морфологически при этом выявляются признаки неспецифических реакций вплоть до картины системных заболеваний соединительной ткани.

Поражения органов дыхания возникают, по нашим данным, у 28,3% больных. Среди этих изменений можно выделить синдром бронхиальной астмы, неспецифические сосудистые и интерстициальные пневмонии, плевриты, риниты; помимо этого, у больных с лихорадочными состояниями отмечается значительное тахипноэ, иногда совершенно не соответствующее высоте лихорадки. У отдельных больных значительное тахипноэ было при нормальной температуре. У некоторых больных во время главным образом шоковых состояний возникает затруднение дыхания или нарушение его ритма.

Клинически поражения легких при лекарственной болезни не отличаются какой-либо особой специфичностью. Так, лекарственная бронхиальная астма, во всех деталях повторяет таковую любой другой этиологии. При продолжении приема плохо переносимого препарата астма часто рецидивирует, а в дальнейшем приобретает самостоятельное течение.

Очаговые пневмониты проявлялись неопределенными болями в грудной клетке, обычно на стороне поражения: довольно рано возникающей одышкой, нередко значительной (до 40—45 дыханий в минуту) в сравнении с выраженностью пневмонических изменений; кашлем, иногда мучительным, со скудной мокротой. Изредка в мокроте бывает примесь крови в виде прожилок. Объективно этим жалобам соответствовали появление участков притупления при перкуссии, очагов измененного (обычно жесткого), дыхания и влажных крепитирующих мелко- или среднепузырчатых хрипов при аускультации. В отдельных случаях можно видеть инфильтративные изменения на рентгенограммах. Степень клинической выраженности поражения легких была различной: иногда процесс в легких преобладал во всей клинической картине лекарственной аллергии, в других случаях его удавалось выявить лишь в процессе детального обследования больного, а иногда (как в приведенном выше случае) только на аутопсии. Обычно очаговые изменения в легких не отражаются на выраженности других проявлений лекарственной аллергии, в отдельных тяжелых случаях они значительно отягощают состояние.

Течение очаговых изменений в легких обычно благоприятное, в некоторых случаях эти изменения имеют летучий характер. У отдельных больных с бурной аллергической реакцией изменения в легких могут достигать степени некроза с развитием апутридной гангрены (Е.Я. Северова, 1952; Е.С. Брусиловский, 1968) и смертью больного или появлением одной или нескольких тонкостенных полостей, которые исчезают довольно быстро при благоприятном течении всего синдрома лекарственной аллергии.

Поражения плевры у большинства больных сочетаются с поражением других серозных оболочек (полисерозит) или очаговыми изменениями в легких. Поражения плевры могут быть типа сухого плеврита и клинически выражаться типичными плевральными болями, усиливающимися при дыхании и кашле, и шумом трения плевры. В других случаях отмечается выпот в плевральную полость, иногда довольно значительный.

Поражения верхних дыхательных путей выражались, как правило, острым катаральным про-

цессом слизистой оболочки носа или бронхов. Обычно эти поражения являлись следствием резорбтивного действия лекарства-антигена. При лекарственной болезни врач чаще наблюдает риниты, сочетающиеся с другими, более тяжелыми симптомами ее. При этом катар слизистых оболочек верхних дыхательных путей сочетается с поражением легких или с аналогичными поражениями слизистых оболочек других органов (глаз, мочевых путей и т.д.), в том числе бронхов. В подобных случаях возникает своего рода системное поражение слизистых, составляющих одно из основных проявлений синдромов Стивенса—Джонсона, Рейтера, Бехчета и др.

Изменения в почках при лекарственной болезни клинически выражаются лишь различной степенью протеинурии и микрогематурии без признаков более

глубокого поражения органа. Наиболее часто из диффузных поражений почек у наблюдаемых нами больных встречался острый нефрит, однако картина его была стертой. Обычно у больных отмечалось лишь сочетание альбуминурии и отеков, реже наблюдалась вся характерная клиническая триада нефрита.

Течение и прогноз лекарственного нефрита, как правило, благоприятные. В случаях серьезных поражений почек смерть больных наступает в связи с общей тяжестью лекарственной болезни и поражением сердца, легких, мозга, а не в связи непосредственно с нефритом, даже тяжелым. Исключения составляют острые некрозы коры почек и возникновение острой уремии.

Следует иметь в виду, что острые некрозы коры почек, исторически связанные с токсическим действием сулемы, в настоящее время являются одним из нередких проявлений сенсibilизации к лекарствам — сульфаниламидам, антибиотикам, препаратам мышьяка и др. В случае применения пострадавшим этих лекарств без ведома близких лиц, развитие некроза коры почек и острой уремии вызывает много недоуменных вопросов у родственников, по инициативе которых подобные случаи становятся объектом судебно-медицинского исследования. В таких случаях исключить возможность лекарственной аллергии как причины некроза по документации только районной поликлиники или больниц общего профиля нельзя. Необходимо учесть и выявить все возможные пути применения больным лекарств. Так, в одном из наблюдаемых нами случаев смерти от двустороннего некроза коры почек мужчины 42 лет лишь выявленное в медицинских документах многолетней давности упоминание о направлении пострадавшего к венерологу позволило установить факт применения больным противоспецифических средств под контролем частнопрактикующего врача. Так была выявлена истинная причина смертельного заболевания пострадавшего и рассеяны подозрения родственников о неправильном действии лечивших больного медицинских работников. Вопрос о переходе острого лекарственного нефрита в хронический решается в плане перерастания синдрома лекарственной непереносимости в системное заболевание сосудистой системы.

Поражение почек при лекарственной непереносимости типа острой гемолитической анемии не представляет

отличий от гемолитической почки любой другой этиологии. Можно полагать, что гемоглобинурия в механизме непосредственного поражения почек имеет лишь второстепенное значение; в основном почки тяжело страдают вследствие нарушения кровоснабжения и рефлекторных расстройств. Возникающая при этом массивная, но скоропреходящая протеинурия происходит, как обычно, вследствие поражения клубочкового фильтра.

Поражения почек при лекарственной аллергии возникают или в виде одного из проявлений развернутой лекарственной болезни, или, реже, в виде изолированного синдрома.

Изменения в печени при лекарственной аллергии встречаются у 20% больных и возникают, как правило, в остром периоде болезни. У большинства больных эти изменения проявлялись лишь гепатомегалией и гепатальгией различной степени без выраженных признаков диффузного поражения печени. В отдельных случаях нами, как и другими авторами (Е.М. Тареев, 1965; М.Е. Семендяева, 1970; И. Мадьяр, 1962; Scherlock, 1965; Heintz, 1966; Spain, 1967), наблюдались изменения, характерные для неспецифического аллергического гепатита — интерстициального, холестатического или паренхиматозного. Как правило, эти изменения были легко обратимы, но при повторном возникновении лекарственной аллергии они рецидивировали. Тяжелое течение лекарственные гепатиты принимали при сочетании их с другими диффузными заболеваниями; в этих случаях они провоцировали развитие подострой атрофии печени со смертью от печеночной комы.

Морфологическую основу поражений печени составляют расширение сосудов печени, ти-

пичные васкулиты с участками фибриноидных некрозов стенок сосудов, мелкие кровоизлияния вследствие разрывов или изменения проницаемости стенок сосудов, очаги дезорганизации клеток паренхимы, вплоть до развития некрозов иногда массивных участков печени, и изменения, свойственные холангиолитическим гепатитам.

В качестве вторичных изменений у подобных больных возникают стойкие склеротические изменения ткали, иногда грубо деформирующие орган.

Как показывают наши наблюдения, поражения печени при лекарственной непереносимости не всегда очевидны при жизни, выявление; их требует тщательного обследования больного с применением современных методов диагностики (определения активности ряда ферментов, холангиографии и пункции 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 дезорганизации ретикуло-эндотелиальных элементов органа. Так, у одной больной с лекарственным ретикулезом в печени было выявлено разрастание ретикулярной ткани с признаками, наблюдающимися при лимфогранулематозе.

Поражения желудочно-кишечного тракта разнообразны. По клиническим проявлениям можно выделить стоматиты, анорексию, диспепсические расстройства, нарушения деятельности кишечника, а также различные более редко встречаемые поражения. В большинстве эти изменения были функциональными (расстройство аппетита, диспепсические нарушения, метеоризм) и быстро проходили после отмены плохо переносимого лекарства. У некоторых больных изменения в желудочно-кишечном тракте были обусловлены тяжелыми морфологическими нарушениями (аллергические инфильтраты, язвенно-некротические процессы, вплоть до тотального некроза корня языка с его спонтанной ампутацией, гангрены кишечной петли, васкулиты), которые могут являться непосредственной причиной смерти.

Психоневрологические симптомы выражались приступами сильной головной боли, иногда с головокружением и рвотой, реже эпилептоидными припадками, галлюцинациями, бредом, поражением периферических нервов, а также серозными и геморрагическими энцефалитами.

Ю.П. Лихачев (1960) указывал, что в мировой литературе опубликовано свыше 500 случаев поствакцинального энцефалита с летальностью от 30 до 60%. Чаще заболевали дети, так как вакцинация против оспы и других детских инфекций обычно производится после года. Автор указывает, что в судебно-медицинской практике встречаются случаи смерти детей после вакцинаций и в более раннем возрасте.

Описан также ряд осложнений после инъекций противостолбнячной, противотуляремийной, антирабической и других сывороток (В.В. Пушкарев, 1955; Б.В. Рязанский, 1955; А.Д. Дробинский и Г.А. Горелик 1956; Е.З. Бронштейн и Б.Г. Гольдина, 1958; И.В. Давыдовский, 1961; Г.В. Столяров, 1964; Griffin et al., 1948; Bernsmeier, Hansen, 1968).

Лихорадочная реакция у больных с поражениями нервной системы нередко была очень высокой, гиперпиретической. В отдельных случаях неврологические симптомы возникали как единственное проявление лекарственной непереносимости. В основе поражения нервной системы при лекарственной непереносимости лежит изменение мелких сосудов, вплоть до развития аллергического васкулита, распространенного или более локализованного. В тяжелых случаях эти изменения сопровождаются явлениями геморрагического пропитывания и серозного отека окружающей сосуда мозговой ткани. В ряде случаев неврологическая симптоматика может быть обусловлена рассеянным васкулитом мозга и более мягкого течения без существенного отека. Между тем правильная оценка лекарственных поражений мозга все еще представляет значительные трудности и служит причиной диагностических ошибок.

Н.А. Гавриков и И.И. Зинченко (1966) сообщили о лекарственном аллергическом энцефалите у женщины 43 лет, которая по поводу трихомонадного кольпита лечилась осарсомом. В течение 7 дней препарат применяли местно, а затем внутрь по 0,25 г 3 раза в день. После приема 0,75 г препарата у больной появились головные боли, боли в ногах, пояснице, животе, рвота, эритематозные высыпания, спутанность сознания, температура до 39°. Осарсом был отменен, но состояние больной продолжало ухудшаться и через 4 дня развились коматозное состояние, периоди-

чески эпилептиформные припадки, судорожные подергивания рук и ног. Зрачки были расширены, больная не реагировала на свет, корнеальные и конъюнктивальные рефлексы были снижены. Температура повысилась до 40,6, пульс участился до 113 ударов в минуту. Лечение сердечными, десенсибилизирующими и антигистаминными средствами привело к улучшению состояния в течение последующих 3 дней (после кратковременного периода бреда со зрительными и слуховыми галлюцинациями).

Подобные осложнения описаны В.С. Сагатовым и Л.М. Сизовым (1967) у девочки 8 лет, которая по поводу поверхностной микроспории получала гризеофульвин-форте по 0,45 г в сутки дробно. Через 2 недели от начала лечения у девочки появилось косоглазие, диплопия, горизонтальный нистагм, «стопа Фридрейха» с обеих сторон. После отмены препарата все симптомы осложнения быстро исчезли. Однако повторное применение гризеофульвина-форте в меньших дозах вызвало рецидив косоглазия, что характерно для аллергической природы заболеваний.

В тех случаях, когда характер возникающего аллергического энцефалита расценивается неправильно, лечение плохо переносимыми препаратами продолжается или делается очень интенсивным, состояние больных резко ухудшается, процесс в головном мозге прогрессирует, что приводит к развитию стойких, необратимых изменений, как это отмечалось в следующем нашем наблюдении.

Больной А., 37 лет, жестянщик, неоднократно имел мелкие травмы пальцев и кистей рук во время работы. При лечении этих повреждений часто принимал сульфаниламиды и антибиотики без осложнений. Дважды — в 1959 и 1960 гг. — имел сотрясение мозга (во время работы падал с крыши). В обоих случаях терял сознание, была рвота.

13/1 1966 г. получил ушиб I пальца правой кисти. При осмотре врачом-хирургом 14/1 палец был отечен, давление на него безболезненно, движения пальцем затруднены, ограничены, болезненны. Применены повязка с мазью Вишневского и покой (был освобожден от работы на 5 дней).

20/1 приступил к работе и через несколько дней был направлен в служебную командировку, где работал 1½ месяца по своей специальности, болей в пальце не отмечал. В конце февраля во время работы вновь наколол I палец правой кисти. В первые дни после этого никаких изменений в пальце не отмечал, продолжал работать. Но через несколько дней появились и постепенно усилились боли в области раны, так что 2 или 3 дня больной не мог спать.

6/III рентгенографически выявлены костные деструктивные изменения в ногтевой фаланге большого пальца. Наличие инородного тела в области раны исключено. В тот же день был госпитализирован в хирургическое отделение, где был вскрыт панариций, произведено дренирование раневой полости марлевой турундой с мазью Вишневского. Лечение продолжал в течение 3 недель. 26/III был выписан для продолжения лечения амбулаторно. Общее состояние больного было хорошим, но в области ногтевой фаланги I пальца правой кисти была рана со свищевым ходом и гнойным отделяемым. Амбулаторное лечение продолжалось содово-марганцевыми ванночками, перевязками, и антибиотиками внутрь. Однако антибиотики больной применял в малом количестве из-за плохой переносимости их. Состояние раны практически не улучшалось, тем не менее амбулаторное лечение продолжалось еще в течение 2 недель.

6/V больной вновь был госпитализирован в хирургическое отделение. Общее состояние было хорошим, температура нормальная, объективно отмечался точечный свищевой ход в области ногтевой фаланги I пальца правой кисти. В крови лейкоцитов 6000; РОЭ 12 мм в час. Обращала на себя внимание эозинофилия (12%) и незначительная гранулопения (палочкоядерных 1%, сегментоядерных 51%). Через 4 дня (9/V) произведена экзартикуляция ногтевой фаланги I пальца правой кисти. На операционную рану наложены редкие швы, в рану введен резиновый дренаж, повязка. После операции больному был назначен (с учетом плохой переносимости антибиотиков) стрептоцид по 2 г в сутки внутрь. В удаленной ногтевой фаланге обнаружены признаки гнойного остеомиелита.

В послеоперационном периоде состояние больного оставалось удовлетворительным, температура была нормальной. 14/V с раны сняты швы ввиду нагноения, лечение дополнено содовыми ванночками и перевязками с гипертоническим раствором. Под влиянием этого лечения рана хорошо гранулировалась, отделяемое из нее и отек вокруг уменьшились. Лечение дополнено анальгином и мединалом на ночь.

Вечером 25/V у больного отмечено повышение температуры до 37,7°. 26/V больной впервые пожаловался на сильную головную боль в области затылка, отдающую в виски, верхнюю часть шеи, усиливающуюся при движении головой, появился нистагм.

27/V изменений во внутренних органах не определялось; глазное дно было нормальным. Осмотрен невропатологом, который отметил отдельные нистагмоидные подергивания при взгляде влево, слабость конвергенции, легкую сглаженность левой носогубной складки и легкую девиацию языка влево. Менингеальных знаков не было. Сознание оставалось ясным. На рентгенограммах черепа и шейного отдела позвоночника изменения костей, турецкого седла и сосудистого рисунка не обнаружено.

Заподозрена посттравматическая или постгриппозная энцефалопатия. Природа головных болей была неясна, тем не менее лечение больного было дополнено значительным числом лекарственных препаратов — 20 мл 20% раствора глюкозы, 5 мл 40% раствора уротропина, 10 мл 25% раствора сернокислой магнезии, 2 мл 2% раствора новокаина внутривенно; аминазином, амидопирином, мединалом на ночь внутрь; 200 мкг витамина В₁₂ и 2 мл 50% раствора анальгина внутримышечно; 0,6 г реопирин 3 раза в день, 1 таблетка андаксина 3 раза после еды, антибиотики, горчичники.

На следующий день состояние больного резко ухудшилось: усилилась головная боль, появилась рвота, отек окологлазничной клетчатки и экзофтальм слева, стали ограниченными движения левого глазного яблока влево и

вверх, отмечен птоз левого верхнего века (рис. 7), горизонтальный нистагм при взгляде в сторону, сглаженность левой носогубной складки, девиация языка влево; гипестезия в области лба слева, разлитая гипестезия, в остальных участках тела. Ригидность мышц затылка на I палец, давление в точках выхода первых ветвей V нерва болезненно с обеих сторон, симптомы Кернига и Брудзинского положительны, лёгкая анизорефлексия. Появились боли в правом ухе. Больной был заторможен, вял, речь замедленная.

При люмбальной пункции давление спинномозговой жидкости 300 мм вод.ст., ликвор мутный, содержание белка в нем 0,66%, цитоз 1800/3, среди клеток преобладали нейтрофилы.

Нейрохирург предполагал наличие метастаза инфекции в ба-зальные отделы мозга, хотя экзофтальм объяснить этим было трудно (не исключался тромбоз ретробульбарной клетчатки или процесс в кавернозном синусе). В последующем данных о формировании абсцесса мозга не получено. Диагноз — острый базальный менингоэнцефалит.

В тот же день больной был осмотрен окулистом, который констатировал небольшой отек век, заглазный экзофтальм, нерезкое ограничение подвижности глазного яблока, особенно кнаружи, что он объяснил отеком клетчатки. Однако эти данные в оценке больного учтены не были. Интенсивная противомикробная и дегидратационная терапия больного продолжалась.

Состояние больного оставалось тяжелым: он был заторможен, но на вопросы отвечал правильно; его беспокоила сильная головная боль; периодически двигательное беспокойство — метался, вставал с постели. Резко выражен левосторонний экзофтальм. 30/V на теле появились обильные высыпания типа крапивницы, 31/V отека левая половина лица.

1/VI на коже всего тела была обильная пятнисто-буллезная сыпь, местами напоминающая ожог II степени. Язык густо обложен грязно-черным налетом. В легких чисто, тоны сердца глухие. Число дыханий 20 в минуту. Брадикардия 60 в минуту. Артериальное давление 100/70 мм рт.ст. Живот несколько напряжен, чувствителен при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Диурез нормальный, стул после клизмы. В крови: л. 12900, б. 0,5%, э. 3,5%, м. 1,5%, с. 29%, п. 43,5%, лимф. 11,5%, мон. 10,5%, плазматические клетки 1 : 200; РОЭ 43 мм в час.

Несмотря на массивное лечение антибиотиками общее состояние больного и неврологическая симптоматика не улучшались. Появились признаки поражения внутренних органов: с первых чисел июня в моче отмечались альбуминурия до 6,6%, гематурия-повышение остаточного азота до 48 мг%. Одновременно констатировались иктеричность склер и значительное увеличение печени без увеличения селезенки. Эти изменения были оценены как токсический, гепатит и нефрит. В легких появились мелкоочаговые изменения, имитирующие гематогенно-диссеминированный туберкулез, который, однако, врачами тщательно исключен. Развился тяжелый язвенно-некротический дерматит. В крови оставался умеренный лейкоцитоз.

Несмотря на подтвержденную повторно стерильность крови и ликвора, заболевание трактовалось как менингоэнцефалит, связанный с ошибочно заподозренными отитом или остеомиелитом оперированного пальца. Между тем очевидных воспалительных заболеваний в указанных органах у больного в это время уже не было: рана на пальце хорошо зарубцевалась, изменений в ЛОР-органах не выявлено. Тем не менее 2/VI 1966 г. произведено рассечение культуры I пальца до кости. Остеонекроза и гноя не выявлено. Грануляции удалены.

Интенсивное лечение дегидратационными средствами, антисептиками, антибиотиками, десенсибилизирующими и седативными препаратами, витаминами, повторными эндолумбальными пункциями с введением в спинномозговой канал 0,85% раствора стрептоцида продолжалось. При этом заболевание приняло тяжелое течение: развился распространенный буллезный дерматит, нефрит, гепатит, неврит и язвенно-некротический стоматит. Несмотря на отсутствие прямых признаков инфекции, неоднократные предположения на возможную аллергическую природу всего заболевания, отсутствие эффекта и даже очевидное прогрессирование процесса под влиянием введения антибиотиков, заболевание продолжало настойчиво трактоваться как гнойно-инфекционное. В последующем при окончании соответствующих терапевтических курсов антибиотиками состояние больного улучшилось: исчезли кожные и висцеральные проявления, сгладилась общемозговая симптоматика, нормализовался состав крови, мочи и ликвора, но усугубилась очаговая симптоматика — стал более отчетливым левосторонний гемисиндром.

На электроэнцефалограмме 17/VI выявлены признаки очага патологической активности в правой височко-центрально-лобной области на фоне не очень грубых общемозговых изменений. На ангиограмме мозга 18/VI выявлено смещение правой передней мозговой артерии влево и средней мозговой артерии книзу, а между ними наличие бесструктурной зоны.

Наличие очаговой симптоматики при оценке всего синдрома как инфекционного заболевания послужило поводом для подозрения об абсцессе в правой премоторной зоне головного мозга. В связи с этим 21/VI 1966 г. через фрезевое отверстие больному произведена пункция головного мозга в двух направлениях. Получена резко отечная мозговая ткань с воспалительными инфильтратами вокруг единичных сосудов. Гноя не получено. Сделано заключение о наличии очагового энцефалита. Проведено противовоспалительное лечение.

В дальнейшем больной был признан стойко нетрудоспособным (инвалидность второй группы).

Таким образом, у больного 37 лет имел место посттравматический остеомиелит ногтевой фаланги I пальца правой кисти. Лечение остеомиелита повторным введением антибиотиков ослож-



Рис. 7. Отек Квинке в области щеки и периорбитально справа. Псевдоптоз и сужение глазной щели справа. Аллергическая реакция вследствие сенсibilизации к пенициллину (по Spein).

нилось развитием тяжелой лекарственной болезни с эозинофильной гемопатией, буллезным дерматитом, язвенным стоматитом, ангионевротическим отеком лица и периорбитальной клетчатки, особенно слева, пневмонитом, нефритом и гепатитом. Одновременно у больного отмечались явления энцефалита в виде общемозговых, менингеальных и очаговых нарушений, а также изменений в ликворе. Процесс прогрессировал под влиянием дальнейшей массивной противомикробной и дегидратационной терапии. Признаков бактериального абсцесса мозга не выявлено.

Учитывая развитие мозгового процесса в период стихания остеомиелита и бурного развития аллергической реакции на антибиотики или другие (?) препараты, а также обратное развитие этих изменений вслед за прекращением лекарственной болезни, можно полагать, что и в мозге процесс имел тот же характер, что и другие тяжелые проявления аллергии. Выявленные в пунктате ткани мозга изменения не противоречат такому заключению. Наличие у больного остаточных стойких изменений после подобного энцефалита не исключает этого предположения, так как развитие стойких рубцовых изменений после наиболее тяжелых аллергических поражений хорошо известно. Конечно, роль инфекционного начала в развитии такого процесса категорически исключать трудно, однако и без инфекции у больного были все основания для тяжелых органических поражений.

Анализ клинических данных до последнего времени остается единственным и наиболее надежным методом решения вопросов причинной зависимости между наступившим осложнением и проводившимся лечением. Методы химического и другого лабораторного исследования являются лишь подспорьем для решения этого вопроса. Методы химического анализа не применимы при лекарственной аллергии потому, что в отличие от токсического действия лекарств процессы эти при некоторых формах данной патологии возникают и прогрессируют даже при отсутствии лекарственного препарата, как это явно видно при сывороточно-лекарственной болезни, которая возникает обычно на 9—14-й день после введения сыворотки или применения препарата, т.е. по существу в то время, когда лекарства в организме уже нет.

В основе всех серологических методов лабораторной диагностики лекарственной аллергии лежит допущение, что при данном состоянии в организме больного появляются отсутствующие у здоровых лиц факторы — антитела. Вступая в реакцию с препаратом, вызвавшим развитие этого состояния, они и обуславливают появление большей части или даже всех признаков аллергии. Имеются данные, позволяющие полагать, что эти антитела сохраняются в организме длительное время. Поэтому последующее введение препарата-антигена в организм или добавление его в крови больного в пробирке вызывают специфические изменения, с помощью которых и выявляют состояние сенсibilизации. В настоящее время известны две группы методов выявления антител — провокационные тесты и серологические методики.

Теоретическую основу провокационных тестов составляет предположение о возможности воспроизведения «малой лекарственной аллергии» при повторном введении небольших доз плохо переносимого лекарства. Наибольшее распространение из этой группы реакций получили различные модификации так называемых кожных проб. Довольно большой опыт по применению этих проб, накопленный врачами (А.Д. Адо, В.В. Зданович, 1961) к настоящему времени, позволяет заключить, что их показатели весьма ненадежны: отрицательные результаты кожной пробы не гарантируют от возникновения тяжелого, даже смертельного анафилактического шока после первой же последующей инъекции терапевтической дозы препарата. По данным Rudzki и Zukasiak (1967), у большей части больных, чувствительных к лекарствам, например к пенициллину, кожные пробы бывают отрицательными. Ю.П. Бородин (1971) отмечал положительный результат кожных проб у 58—52% обследованных лиц, страдавших лекарственной аллергией. Следовательно, у половины больных заключение о лекарственной болезни приходилось делать вопреки отрицательным результатам этого исследования.

В то же время внесение незначительных количеств аллергенов при постановке кожных проб небезразлично для организма больных: в ряде случаев при этом возникают тяжелые общие аллергические реакции вплоть до смертельных шоковых состояний (С.И. Урмон, 1968). Повторный контакт с лекарством в процессе последовательного проведения кожных проб может сенсibilизировать организм больного. Б.С. Преображенский (1964) не без оснований подчеркивал, что кожные пробы в распознавании аллергии, в том числе лекарственной, имеют, по-видимому, небольшое значение, так как при наличии бесчисленного количества их (аппликационных, скарификационных, инъекционных и др.) практически невозможно все их произвести у одного больного, так как «площадь покровов рук, спины, груди и, даже нижних конечностей не представляет таких

возможностей». Более того, контакт с большим количеством пробных аллергенов сам по себе может вызвать неблагоприятную аллергическую перестройку.

Lescomte (1957) сообщил о больном с повышенной чувствительностью к пенициллину, которому с диагностической целью внутрикожно было введено 50 мкг этого антибиотика. Через 2 минуты у больного возникла гиперемия кожных покровов, резко упало артериальное давление, развился приступ удушья, но на месте введения препарата никакой реакции не было. Этот пример автор считает достаточно наглядным для иллюстрации опасности и ненадежности показателей кожных диагностических тестов. Аналогичные наблюдения при внутрикожном введении стрептомицина приведены А.С. Новицким (1964).

Трактовка положительных результатов провокационных проб нередко также бывает весьма трудной и возможной только в сопоставлении с клиническими данными, так как широко распространены перекрестные реакции.

К недостаткам предлагаемых серологических методик изучения иммунологического статуса больных лекарственной аллергией должна относиться и их выраженная статичность: показатели всех этих проб отражают, как правило, состояние реактивности в определенный момент. Они не учитывают динамичности процессов, столь характерной для иммунологических состояний вообще, для медикаментозно-аллергических состояний в частности, как это можно видеть на следующем примере.

Больная П., 23 лет, находилась под наблюдением врачей по поводу латентного ревматизма и комбинированного ревматического порока сердца с преобладанием стеноза.

Больна ревматизмом с 20 лет (с 1963 г.). Ухудшение состояния в виде общей слабости, озноба, появления сухого кашля, одышки, сердцебиений при умеренной физической нагрузке отметила в начале ноября 1966 г. Объективно 14/XI 1966 г. у больной констатируется равномерное расширение границ сердца при перкуссии, разлитой верхушечный толчок и симптом «кошачье мурлыканье» при пальпации, систолический, пресистолический и диастолический шумы в области верхушки, пульс 96 ударов в минуту, признаки хронического тонзиллита с выделением казеозных масс из лакун миндалин.

При рентгеноскопии грудной клетки отмечена выраженная митральная конфигурация сердца.

В крови 18/XI: НЬ 10,8 г% (65 ед.), л. 6700; РОЭ 19 мм в час.

Удельный вес мочи 1018, белка 0,033%, в осадке лейкоцитов 10—13, эритроциты свежие 1—2 и выщелоченные 3—4 в поле зрения.

Заподозрено обострение ревмокардита и острый бронхит. Больной предписан нестрогий постельный режим, назначены сердечные гликозиды внутрь, а с 18/XI лечение дополнено внутривенным введением витаминов В₁₂, В₁ В₆ и С, а также внутримышечным введением бициллина по 600 000 ЕД 1 раз в неделю.

19/XI 1966 г. больной произведена проба на чувствительность к бициллину. Для этой цели ей внутрикожно было введено 100000—200000 ЕД бициллина. В течение 5 часов после введения состояние больной оставалось удовлетворительным, местных изменений в области введения препарата не было. Поэтому 19/XI во вторую половину дня была введена терапевтическая доза бициллина. При повторном введении бициллина 26/XI и 3/XII больная жаловалась на головокружение, а окружающие заметили у нее бледность кожных покровов и одышку. После 4-й инъекции бициллина 10/XII больная внезапно скончалась. Все применявшиеся меры реанимации были неэффективны.

При судебно-медицинском и гистологическом исследовании трупа выявлены признаки возвратного ревмокардита с поражением митрального клапана, порок митрального клапана с преобладанием стеноза (диаметр левого предсердно-желудочкового отверстия 1 см), уменьшение полости левого желудочка, гипертрофия левого предсердия и правого желудочка, тромботические наложения на внутренней стенке левого предсердия и предсердной поверхности митрального клапана, геморрагический инфаркт верхней доли правого легкого, острый отек легких, точечные кровоизлияния под эпикардом, плеврой, резкое полнокровие печени, умеренное полнокровие селезенки, почек и оболочек мозга.

Патологоанатомический диагноз: анафилактический шок вследствие сенсибилизации к бициллину, возвратный ревмокардит латентного течения, ревматический митральный порок сердца с преобладанием стеноза, геморрагический инфаркт верхней доли правого легкого, отек легких.

Произведенная больной перед первой инъекцией бициллина проба на чувствительность была отрицательной, что, казалось бы, гарантировало безопасность применения антибиотика. Однако в процессе лечения реактивность организма больной изменилась, что не учитывалось примененным методом контроля. Больная умерла от анафилактического шока через 21 день от первой инъекции антибиотика после повторного его введения.

Показатели провокационных проб теряют свое значение также в случаях перекрестной или поливалентной сенсибилизации. Реактивность кожи не во всех случаях отражает реактивность гладкой мускулатуры сосудов или бронхов на специфический антиген. Реакция пассивной сенсибилизации по Праустницу—Кюстнеру имеет диагностическое значение только в тех случаях, когда она ставится с аллергеном белковой природы, поэтому применение этой пробы у больных с лекарственной аллергией очень ограничено. В судебно-медицинских целях эти реакции не применимы.

Таким образом, многочисленные наблюдения различных исследователей и наши данные позволяют прийти к выводу, что провокационные пробы не могут достаточно надежно ответить на вопрос о чувствительности больного к препарату. Сказанное позволяет считать недостаточно оправданным широкое применение кожных тестов для выявления предшествующей сенсibilизации к лекарствам. Применение этих методов исследования больным должно производиться по строгим показаниям и под обязательным врачебным контролем, а результаты его должны оцениваться с тщательным учетом клинико-анамнестических данных.

Провокационные пробы не применимы для судебно-медицинской экспертизы случаев смертельной аллергии. В этом отношении пробирочные реакции оказываются более перспективными. Впервые с этой целью подобные реакции были применимы Muelling с соавторами (1957). Они применили реакцию преципитации в агаровом геле для выявления антител у мужчины 38 лет, погибшего от лекарственного анафилактического шока. Пенициллин больному был введен профилактически в связи с травмой, полученной на улице. Смерть от шока наступила через 10 минут после инъекции. Сыворотка крови трупа больного содержала преципитины к пенициллину в титре 1 : 100 000.

В дальнейшем методом преципитации в агаровом геле, авторы выявили антитела к различным антибиотикам в сыворотке 48 из 100 обследованных лиц, имевших различные аллергические реакции при применении антибиотиков. Антитела к пенициллину обнаружены у 37 из 71 обследованного, к стрептомицину у 1 из 6 обследованных, к новобиоцину у 2 из 3, к окситетрациклину у 2 из 6, к эритромицину у 2 из 3, к хлорамфениколу у 3 из 6, к олеандомицину у 1 из 2, к тетрациклину у всех 3 обследованных больных.

Franchini с сотрудниками (1970) применили реакцию пассивной гемагглютинации, пробу с дегрануляцией базофилов, иммуноэлектрофоретическое и иммунофлюоресцентное исследование крови 5 трупов лиц, погибших от пенициллинового анафилактического шока; 8 лиц, перенесших подобный шок, и трупов 10 лиц, умерших от заболеваний, леченных пенициллином без осложнений. Контролем служила кровь трупов лиц, умерших от травм и заболеваний, не получавших пенициллин.

Реакция пассивной гемагглютинации оказалась положительной у всех лиц, умерших от шока, и у большинства лиц, перенесших его. Проба на дегрануляцию базофилов была положительной в 3 случаях смертельного и в 4 — несмертельного шока. Фракции IgA, IgD и IgG были повышенными во всех случаях смертельного и в большинстве случаев несмертельного шока. Иммунофлюоресцентная проба была положительной в селезенке во всех и в коже в 3 случаях смертельного шока. В контрольных исследованиях эти пробы были отрицательными.

По мнению авторов, эти исследования пока еще нельзя рассматривать как абсолютные диагностические критерии шока; они лишь свидетельствуют о наличии повышенной анафилактической чувствительности в организме обследованных.

По данным Ю.П. Бородина (1965), у лиц с аллергией к пенициллину обнаруживались антитела к этому антибиотику с помощью пассивной гемагглютинации в 29,2% случаев. У лиц, лечившихся пенициллином без осложнений, гемагглютинины выявлены в 11,7%; у лиц, не лечившихся пенициллином, в 5,1% случаев.

М.М. Желтаков и Б.А. Сомов (1968) повторными исследованиями с помощью различных серологических методов выявили наличие противолечественных антител всего у 136 из 309 обследованных больных с лекарственной аллергией. Положительными оказались проба Кумбса у 59 обследованных, трипсиновая реакция у 42, реакция Бойдена у 20, гемагглютинации у 9, тромбоцитопенический тест у 6 обследованных. Однако пробы эти весьма трудоемки, а ответ на них получается обычно через несколько дней, реже — через несколько часов. В то же время отрицательные результаты антител не опровергают аллергической природы возникших состояний.

Таким образом, медицина не располагает методами надежного подтверждения диагноза лекарственной аллергии. Суждение о природе того или иного патологического состояния в настоящее время основывается не на показателях одной или даже нескольких указанных проб, а на оценке совокупности симптомов и развития процесса. При целенаправленном на распознавание лекарственной аллергии диагностическом мышлении врач или эксперт при первом же осмотре больного может заподозрить или поставить правильный диагноз этого состояния. Подтверждает диагноз установление регулярной связи между появлением признаков аллергии и приемом лекарств. Менее очевидна для диагноза этих состояний эффективность действия десенсибилизирующих и антигис-

таминных средств.

Примером важности клинических данных в судебно-медицинской оценке подобных состояний может служить следующее наше наблюдение.

Большая Д., 35 лет, прибегла к помощи санитарки одного из лечебных учреждений для прерывания беременности сроком 6 месяцев.

В прошлом Д. перенесла хронический тонзиллит, леченный стрептоцидом без осложнений. 7/IV 1965 г. оперирована по поводу фиброаденомы молочной железы (подтверждено гистологически). Операция производилась под местной анестезией и прошла без осложнений. Рана плохо гранулировалась и зажила вторичным натяжением, хотя не была инфицирована. Беременность у больной протекала без осложнений.

21/V 1966 г. ей был введен в полость матки с помощью шприца и горланного наконечника раствор пенициллина с новокаином (количество раствора не установлено). Минут через 10 больная Д. почувствовала себя плохо — появилось чувство жжения и жара во всем теле, кожа стала красной, закружилась голова. Производившая «операцию» санитарка пыталась вывести больную на воздух, но около двери больная потеряла сознание и упала. При осмотре больной Д., вызванной на помощь медицинской сестрой, отмечено, что «состояние больной очень тяжелое, изо рта выделяется кровянистая пена, дыхание клочочущее, цианоз». Больная была перенесена в приемный покой, где вскоре и скончалась.

На секции выявлены небольшие кровоподтеки в области головы, левого плеча, наружной поверхности левой голени (следы падения), отслойка плаценты, отек головного мозга, на эндокарде левого желудочка большое количество кровоизлияний темно-красного цвета размером от 0,3x0,3 до 0,6x0,5 см. Большая часть их по виду похожа на мазки.

Гистологический диагноз: гипертрофия миомерии с участками децидуальной ткани, кровоизлияниями и отеком. Полнокровие органов. Очаговый отек легких. Отек печени.

В печени при исследовании методом Зайферта гликогена не обнаружено. В крови трупа содержание сахара 141 мг%, остаточного азота по Асселю 96,5 мг%.

У плода — полнокровие органов, врожденный ателектаз легких.

Содержимое флакона представляло собой раствор пенициллина и новокаина.

Комиссия пришла к заключению, что к моменту смерти у больной Д. была беременность сроком VI лунных месяцев. Согласно данным вскрытия, у нее имело место открытие зева шейки матки и отслойка плаценты. Подобные изменения могли быть следствием бывшего механического вмешательства в полость матки. При судебно-химическом исследовании в плодных водах обнаружено мыло. Не исключена возможность, что вмешательство сопровождалось введением в полость матки смеси веществ, содержащей и мыло.

На основании обстоятельств дела (показания о введении раствора новокаина и пенициллина в полость матки с помощью шприца с горланным наконечником), а также клинических признаков (быстрое покраснение лица, чувство жжения в теле, потеря сознания, исчезновение пульса и падение артериального давления, пена изо рта, клочочущее дыхание) наиболее вероятно, что смерть обусловлена анафилактическим шоком на введение раствора пенициллина, новокаина и, возможно, коммерческого мыла. Точно определить, какой из этих компонентов оказался антигеном, не представлялось возможным. К тому же аллергические реакции в отдельных случаях имеют не один, а несколько антигенов. Судя по обстоятельствам дела, смерть больной Д. последовала через 20—30 минут после введения раствора. Данные судебно-медицинского вскрытия не противоречат показаниям о введении жидкости в полость матки.

Течение лекарственной болезни разнообразно по остроте развития, продолжительности и тяжести клинических признаков.

По остроте возникновения довольно четко можно выделить два основных крайних варианта болезни — острый и затяжной, включающий и хронические ее формы. К острым формам относятся наблюдавшиеся нами: анафилактический шок (у 5% больных), бронхиальная астма (у 13,3% больных), гемолитическая анемия типа Ледерера (у 1% больных), ангионевротические проявления (у 21,13% больных). Эти синдромы могут быть как единственным проявлением лекарственной непереносимости, так и одним из компонентов более сложных ее форм. К затяжному варианту принадлежат все многочисленные клинические формы лекарственной аллергии, протекающей по типу сывороточной болезни с моно- или поливисцеральной локализацией, в том числе и те, которые по развернутости симптоматики приближаются к системным сосудистым заболеваниям или переходят в одну из этих тяжелых нозологических форм.

Внезапность — один из наиболее очевидных признаков анафилактической смерти. Трупы этих лиц представляют самый частый объект судебно-медицинского исследования в случаях смерти от лекарственной аллергии. В последние годы в связи с правильной оценкой аллергических реакций замедленного типа в клинике и успешным лечением подобных больных появилась необходимость экспертизы живых лиц по поводу тяжелых последствий лекарственной аллергии.

Скоропостижная смерть от анафилактического шока наиболее часто наблюдается при парентеральном введении антибиотиков, реже при введении лекарств внутрь. Сроки появления шока от момента применения лекарства бывают различными — от нескольких секунд до нескольких минут и даже (при приеме внутрь) до нескольких часов, требующихся чаще всего для всасывания трудно растворимых лекарств. Возможность развития позднего шока следует иметь в виду при анализе

смерти лиц, внезапно умерших при не совсем ясных обстоятельствах. Как показали специально проведенные исследования, в ряде случаев при этом удается констатировать предшествовавший прием или введение лекарств незадолго до смерти. Следует считать правилом изучать все медицинские документы у внезапно погибших больных, обращая внимание на указанные моменты.

Дозы препаратов, вызывающие развернутую картину даже смертельного шока, обычно не превышают лечебных, а нередко бывают даже значительно меньше их. Так в одном из наших наблюдений больная базедовой болезнью и ревматическим пороком сердца, 47 лет, погибла в течение 20 минут от рецидива анафилактического шока, вызванного следами пенициллина, к которому она была высокосенсибилизирована, оставшимися в шприце после предшествующего введения антибиотика другому больному. Нередко случаи подобной смерти дают основание думать об отравлении, о смерти насильственной или в результате врачебной ошибки. Необходимо учитывать, что дозы лекарств, превышающие терапевтические (но не смертельные!), могут вызывать аллергические реакции.

В зависимости от степени сенсибилизации и локализации основных проявлений процесса бывают весьма разнообразны и проявления и длительность агонального периода. Клинически лекарственный шок проявляется различно — от моментально наступающей смерти до проявлений часто недиагностируемой малой анафилаксии. Для анафилактического шока характерны покраснение лица, чувство необычайной слабости, головокружение, тошнота; ощущение давления, стеснения, стягивания грудной клетки или глотки; затруднения дыхания, удушье (одышка) со свистящими хрипами, слышимыми иногда даже на расстоянии, цианоз; нарушение кровообращения крайней степени с частым, слабым, нитевидным пульсом и неизмеримым артериальным давлением, обильный пот, коллапс; головная боль, онемение конечностей, бессознательное состояние, недержание мочи и фекалий, судороги, кома. Исходом такого состояния может быть смерть или быстрое выздоровление. В последующем могут развиваться крапивница, отек типа Квинке различных частей тела, в том числе легких, повышение температуры тела, кишечные расстройства.

При выздоровлении состояние больного может настолько восстановиться, что ни клинически, ни лабораторно, в том: числе серологически, никаких признаков изменений реактивности выявить не удастся. В случае устранения контакта с плохо переносимым препаратом наличие такой сенсибилизации не причиняет больному беспокойства практически всю его дальнейшую жизнь. При повторных контактах с препаратом-аллергеном могут возникать рецидивы анафилактического шока. Известен случай использования подобной высокой чувствительности организма для самоубийства, когда разрешающая доза антибиотика была введена самой больной (медицинской сестрой) сознательно.

Среди возможных причин смерти больных на операционном столе надо учитывать и повышенную чувствительность к лекарственным веществам, примененным для наркоза, как это было в следующем случае.

Девочка С., 4 лет, от здоровых родителей, росла и развивалась нормально. Перенесла свинку, не реагировала на туберкулин, часто болела катаром верхних дыхательных путей, 1—2 раза в год переносила ангину без осложнений, успешно лечилась антибиотиками и сульфаниламидами. Поступила в хирургическое отделение по поводу хронического тонзиллита и аденоидита. До операции больная получала хлористый кальций и викасол внутрь. Перед операцией анестезия достигнута однократным смазыванием миндалин 5% раствором кокаина и инфильтрацией околоминдаликовой клетчатки 20 мг 0,5% раствора новокаина и 1 мл 0,1% раствора адреналина. После того как был сделан разрез по краю небной дужки справа и начато выделение верхнего полюса миндалины, внезапно развилась асфиксия и прекратилась сердечная деятельность. Внутрисердечное введение адреналина, внутривенное введение глюкозы с инсулином, витаминов группы В, непрямой массаж сердца, искусственное и управляемое дыхание через трахеотомическое отверстие вызвали лишь кратковременное восстановление сердечной деятельности. Девочка умерла.

Патологоанатомический диагноз: состояние незаконченной операции тонзиллэктомии (наличие свободного лежащего в полости рта верхнего полюса миндалины), хронический тонзиллит (гиперплазия миндалин и гнойные пробки в криптах), эозинофильная гиперплазия селезенки, гиперплазия лимфатических узлов брыжейки и фолликулов червеобразного отростка, дистрофические изменения сердечной мышцы, жидкая кровь в расширенных полостях сердца, геморрагии под плеврой в задне-нижних отделах и острая эмфизема легких, отек мозга и его оболочек, резкое неравномерное полнокровие внутренних органов. В крови и органах трупа ребенка токсических веществ, патогенной бактериальной и вирусной флоры, а также погрешностей в технике операции и местной анестезии не обнаружено.

С учетом всех этих данных; было сделано заключение, что смерть ребенка последовала от анафилактического шока вследствие индивидуально-повышенной чувствительности к препаратам, примененным для анестезии (кокаин, новокаин). Подтверждением этому является известная высокая антигенность обоих веществ, развитие острого тяжелого состояния вскоре после их введения,

типичная клиническая картина шока, характерные морфологические данные с выявлением скопления эозинофилов в пульпе селезенки.

Механизм смерти при анафилактическом шоке может быть различным — острый отек мозга, кровоизлияние в его вещество, тромбоз сосудов мозга и т.п. В некоторых случаях важную роль играют сопутствующие осложнения, например отек слизистой оболочки гортани, аспирация крови или рвотных масс и т.п. Примером может служить следующее наблюдение.

Больной М., 72 лет, поступил в хирургическое отделение в тяжелом состоянии по поводу злокачественной стенозирующей опухоли гортани после рентгенотерапии. Больной истощен, бледен, дыхание стридорозное, в легких единичные сухие хрипы. Надгортанник утолщен, черпаловидные хрящи инфильтрированы, просвет гортани при ларингоскопии не определяется. На шее справа метастатическая опухоль лимфатического узла.

Решено произвести срочную трахеостомию. Для местной анестезии было применено 30 мл 1 % раствора новокаина с тремя каплями раствора адреналина 1 : 1000. После технически правильного введения анестезирующего раствора у больного внезапно прекратилось дыхание и исчез пульс. Срочно произведена трахеостомия, начато искусственное аппаратное дыхание, которое продолжалось в течение часа. Парентерально были введены адреналин, 40% раствор глюкозы; лобелии, коргликон, сердечные гликозиды. Однако состояние больного не улучшилось. Наступила смерть.

При патологоанатомическом исследовании, помимо признаков злокачественной опухоли гортани с метастазами в легкие, лимфатические узлы средостения и шеи, а также резкого общего истощения, обнаружены стекловидный отек слизистой оболочки в области входа в гортань, резчайшая эмфизема легких с участками ателектаза, субплевральные кровоизлияния, резкое полнокровие внутренних органов, жидкое состояние крови.

При гистологическом исследовании выявлены признаки острой эмфиземы легких, резкий спазм мелких и средних бронхов с выраженной фестончатостью их стенок, наличием большого количества слизи, эозинофилов и слущенного эпителия в их просветах.

Все эти данные позволяют считать, что непосредственной причиной смерти послужил анафилактический шок вследствие сенсibilизации к новокаину. Это тем более вероятно, что при механической асфиксии трахеостомия быстро восстанавливает дыхание.

Анафилактический шок легко распознается, если его развитие происходит непосредственно вслед за парентеральным введением высокоантигенного лекарства.

Девочке 4 лет, посещавшей детский сад, в связи с подозрением на дифтерию был введен 1 мл противодифтерийной сыворотки по методу Безредки. После введения сыворотки тотчас же развилось коллаптоидное состояние. Через 15—20 минут наступила смерть. При судебно-медицинском исследовании трупа ребенка обнаружены явления острого набухания мозга и трахеобронхита. Смерть ребенка наступила от анафилактического шока вследствие сенсibilизации к противодифтерийной сыворотке, введенной в правильной дозировке по методу Безредки. Врач не мог предвидеть возможность наступления данного осложнения, а подозрение на дифтерию делало обязательным введение сыворотки.

В случаях позднего анафилактического шока необходима дифференциальная диагностика с другими острыми тяжелыми коллаптоидными состояниями, в том числе и обусловленными лекарственной непереносимостью, брюшными катастрофами, воздушной и жировой эмболией, инфарктом миокарда и т.д.

Симптомы тяжелого шока, нередко заканчивающегося смертью, могут возникать после контакта с ничтожно малыми трудно определяемыми количествами препарата. Например, Nilzen (1967) наблюдал смертельный шок после введения 25 ЕД пенициллина, Zielinski и Kozio-rowski (1967) сообщили о клинической смерти больной бронхиальной астмой после нанесения капли раствора стрептомицина на скарифицированную кожу. В большинстве случаев анафилактический шок развивается внезапно, без видимых предвестников. Средств успешной профилактики его до настоящего времени нет. Отчасти это связано с отсутствием надежных методов распознавания состояния сенсibilизации организма к лекарственным, как, впрочем, и к любым другим антигенам.

Анафилактический шок требует особенно срочных терапевтических мер. Перенесенный анафилактический шок не гарантирует от возможности его рецидива, в том числе и смертельного.

В ряде наблюдавшихся нами случаев в анамнезе у погибших лиц были указания, а иногда и неоднократные, на плохую переносимость одних и тех же или других, чаще всего антибактериальных, препаратов. Следовательно, этим больным по существу были противопоказаны дальнейшие назначения применявшихся им препаратов.

Больная С., 36 лет, наблюдалась врачами по поводу ревматизма, недостаточности митрального клапана и хронического астматоидного бронхита, хотя, по заключению весьма компетентных специалистов, убедительных данных о ревматизме у больной не было. Тем не менее она систематически проводила противорецидивное лечение антибиотиками. При этом в 1961 г. в местах введения пенициллина у больной возникли аспетические инфильтраты, в крови отмечалась эозинофилия. В 1963 г. после инъекций бициллина у больной появилась крапивница с резкими зудом и распространенной эритемой кожи. В 1964 г. лечение осложнилось дерматитом на коже рук.

На обложке амбулаторной карты больной красным карандашом было помечено, что бициллин, новокаин, витамины группы В больной противопоказаны, так как вызывают у нее аллергические реакции. Тем не менее в 1966 г. больной с целью профилактики гриппа было введено 300 000 ЕД пенициллина внутримышечно. Через несколько минут у больной появились одышка, цианоз, потеря сознания и наступила смерть. Меры реанимации успеха не имели.

При судебно-медицинском исследовании трупа никаких проявлений ревматизма не выявлено. Имелись признаки анафилактического шока в виде распространенной вазодилатации, острой эмфиземы легких, эозинофилии ткани селезенки.

Следовательно, смерть больной С., была обусловлена анафилактическим шоком, развившимся в связи с повторным введением пенициллина, к которому больная была сенсibilизирована. Анализ всей совокупности медицинских данных позволил экспертной комиссии высказать суждение о том, что болезненность суставов, боли в области сердца, трактовавшиеся у больной как «ревматические», а также бронхиальная астма, возможно, также были следствием аллергических реакций на введение лекарств в связи с предшествовавшей инфекцией. Комиссия констатировала, что поликлиника, в которой наблюдалась больная, при назначении пенициллина в 1966 г. должна была учесть повышенную чувствительность организма больной к лекарственным препаратам, в частности к антибиотикам, что было отображено в амбулаторной карте больной. Применение пенициллина этой больной было противопоказано.

Ангионевротические нарушения (отек Квинке и крапивница) у большинства больных были связаны только с применением лекарств, а у отдельных больных патогенез их был сложен и объяснялся не только лекарственной аллергией, но и имеющимся основным заболеванием. Развитие отека Квинке происходило, как правило, в результате резорбтивного действия лекарств; в отдельных случаях отек возникал на месте применения препарата, например на месте смазывания кожи, на слизистых оболочках после закапывания капель, в области парентерального введения препарата.

Клинически отек Квинке характеризуется внезапным развитием значительной отечности, появляющейся в любом участке тела. Мы наблюдали такой отек на лице, пальцах рук, предплечье, голени, в области ягодиц, верхних дыхательных путей, изредка легких и мозга. По-видимому, ангионевротическую природу может иметь отек мышцы сердца, выявляемый у некоторых погибших от острых форм лекарственной болезни. Как ангионевротический квалифицирован нами также отек слизистой оболочки мочеочника, выявленной на аутопсии у больного, погибшего от позднего анафилактического шока вследствие непереносимости сергозина, примененного для восходящей пиелографии. Допустимо представление об остром ангионевротическом поражении печени в случаях ее быстрого увеличения без других признаков недостаточности кровообращения и быстрого уменьшения размеров до нормальных при отмене плохо переносимого лекарства. В литературе имеется уникальное описание отека митрального клапана, прижизненно, квалифицированно как ангионевротический (приведено по Е.М. Тарееву, 1968).

Отек Квинке может возникать 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 учет всех особенностей течения болезни у конкретного лица позволяет правильно сориентироваться у постели больного и провести необходимые мероприятия.

Большую опасность представляют ангионевротические отеки при локализации их в области жизненно важных органов — на слизистой оболочке гортани, в области продолговатого мозга, в легких.

Патогенез отека легких при аллергических состояниях сложен и недостаточно изучен. Предполагают, что в его происхождении имеет значение действие двух основных факторов — резкое повышение проницаемости и спазм сосудов легких. По наблюдениям В.Д. Тополянского (1968), аллергический отек легких отличается особенно бурным развитием, резчайшей одышкой до 40 дыханий в минуту и более, клочущим дыханием и выделением большого количества пенистой мокроты розового цвета, влажными разнокалиберными хрипами над всей поверхностью легких. Продолжительность отека легких от начала лечения обычно составляет не более: 30—40 минут. Фактором, предрасполагающим к развитию отека, является предшествующее поражение легких или сердца. Примером развития аллергического отека легких может быть следующее наблюдение В.Д. Тополянского (1968).

Больная Б., 63 лет, в прошлом страдала туберкулезом легких и вазомоторным ринитом, имела признаки сенсibilизации к пенициллину. 16/VII 1964 г. в связи с острым катаром верхних дыхательных путей приняла одну таблетку

фенилоксипенициллина. Через несколько минут упала и потеряла сознание. При обследовании врачом скорой помощи больная находилась в крайне тяжелом состоянии, без сознания, зрачки были узкие, реакция их на свет отсутствовала. Резкая бледность и цианоз кожных покровов и слизистых оболочек. Дыхание клочущее, резко учащенное (свыше 40 дыханий в минуту), обильные пенистые выделения изо рта и носа. В легких, особенно в верхних отделах, отмечалось большое количество разнокалиберных влажных хрипов. Тоны сердца не прослушивались, артериальное давление не определялось, пульс нитевидный, прощупывался с трудом. Симптом щипка резко положительный.

Больной был введен 1 мл 1% раствора мезатона внутривенно и 1 мл внутримышечно. Артериальное давление повысилось до 120/60 мм рт.ст. После этого внутривенно были введены 2 мл 2,5% раствора пипольфена и 10 мл 10% раствора хлористого кальция. Одновременно производили отсасывание пенистых выделений из верхних дыхательных путей при помощи аппарата ДП-2 и давали кислород. Через 20 минут клинические признаки отека легких исчезли, больная помещена в клинику. Сознание больной восстановилось через 2 часа. На следующий день у нее появилась крапивница на нижних конечностях с последующей отслойкой эпидермиса в области высыпаний. На 4-й день пребывания в клинике у больной развились явления энцефалита, по-видимому, геморрагического, в связи с чем больную перевели в неврологическое отделение.

Таким образом, анафилактический шок и острый отек легких развились у больной с сенсibilизацией к пенициллину при повторном применении этого антибиотика. Клиническая картина шока и отека легких развивалась необычайно быстро и отличалась крайней тяжестью. Своевременно проведенная врачом скорой помощи рациональная терапия позволила быстро купировать как отек легких, так и коллапс. Однако эта терапия не предотвратила последующего прогрессирования аллергического состояния.

В ряде случаев ангионевротические состояния требуют срочных активных мер, например трахеотомии при отеке гортани, кровопускания при отеке легких и т.д. В более тяжелых случаях ангионевротические отеки могут быть причиной смерти больных от асфиксии, отека легких или мозга.

Подобно кожным высыпаниям или бронхиальной астме, ангионевротический отек является одним из патогномичных признаков лекарственной болезни, облегчающим ее раннюю диагностику.

Гемолитическая реакция наблюдается в 1 % случаев лекарственной аллергии. Гемолиз обычно начинается через несколько часов от начала приема плохо переносимого лекарства.

Клинические проявления лекарственной гемолитической анемии сводятся к более или менее острому ухудшению состояния больных, нередко уже вскоре после приема плохо переносимого лекарства, появлению коликообразных болей в животе, головной боли со рвотой или икотой, болей в пояснице и в области печени. 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 падает, хотя частота мочеиспусканий увеличивается 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 характеризуется только повышенным содержанием непрямого билирубина в сыворотке крови. При обследовании больного, как правило, отмечается увеличение селезенки и нередко печени, болезненность их.

В крови в первые фазы гемолиза отмечается лейкоцитоз, подчас значительный с анэозинофилией и нейтрофилией; в дальнейшем может появиться лейкопения с последующей нормализацией количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Очень характерен ретикулоцитоз крови, свидетельствующий об активности костного мозга. Иногда ретикулоцитоз достигает значительных степеней и сопровождается нормобластозом.

Гражданину Е., 30 лет, шоферу, 21/V 1968 г. в 8 часов подкожно в подлопаточную область был введен 1 мл вакцины «Табте» серии 15013. Прививка была сделана в порядке ревакцинации: первую инъекцию вакцины серии 1917 (контрольный № 221) он получил 13 месяцев назад 20/IV 1967 г. Никакой реакции на введение вакцины тогда у него не было. Перед второй прививкой гражданин Е. был практически здоров. После прививки состояние его также оставалось вполне удовлетворительным, и он приступил к работе. Приблизительно через час самочувствие его постепенно стало ухудшаться: появились головная боль, тошнота, а позднее рвота; он стал бледным, с ознобом повысилась температура. Гражданин Е. оставил работу, уехал домой и лег в постель. Состояние его продолжало ухудшаться — беспокоили повторная рвота, боли в животе, нарастала слабость. В 12 часок 30 минут жена больного вызвала врача скорой помощи, однако больной скончался до его приезда.

При судебно-медицинском исследовании трупа отмечена умеренная бледность кожи и более выраженная бледность слизистых оболочек, след от медицинского укола в области верхнего края левой лопатки, в плевральной и

брюшной полости небольшое количество желтоватой прозрачной жидкости, большое количество мелкоточечных кровоизлияний под висцеральной плеврой, с поверхности разрезов легких стекало большое количество пенистой жидкости и крови, участки легких неравномерной окраски, селезенка несколько увеличена, с кровавистым соскобом пульпы, сосуды мягкой мозговой оболочки резко полнокровны.

При гистологическом исследовании, помимо признаков резкого полнокровия и отека тканей многих внутренних органов, обращали на себя внимание наличие в сосудах повышенного числа лейкоцитов, значительный гемолиз эритроцитов, некротические и некробиотические изменения эпителия извитых канальцев, просвет которых содержал скопление кристаллов гемоглобина и белковую жидкость, наличие эозинофилов в просветах сосудов печени.

Таким образом, у практически здорового человека после повторного введения вакцины в течение 4—4¹/₂ часов развилось тяжелое состояние, характеризующееся абдоминальным синдромом, лихорадкой, прогрессирующей слабостью, а морфологически — признаками острого гемолиза, некротического нефроза с гемоглобинурией, лейкоцитозом и эозинофилией. Все сказанное позволяет полагать, что у больного имел место острый иммунный гемолитический криз. Непосредственной причиной смерти мог явиться гемолитический шок или острое малокровие, что в данном случае менее вероятно.

Между тем врачи, в том числе и судебные эксперты, еще мало учитывают возможность смерти больных по механизму острой гемолитической реакции и в подобных случаях пытаются квалифицировать эти изменения как признаки анафилактического шока, что имело место и в данной ситуации. Несмотря на значительное отличие развития болезненного состояния и его проявлений от анафилактического шока, в двух инстанциях было сделано заключение, что «картина болезни не противоречит анафилактическому шоку».

У отдельных, больных гемолиз появляется впервые после многолетнего привычного приема лекарств. Так, например, в одном из наших наблюдений гемолиз развился после приема амидопирин в связи с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких у больной с хронической бензолной интоксикацией — через 10—12 дней после курса пенициллинотерапии. По клиническим проявлениям лекарственная гемолитическая анемия не отличается от острой гемолитической болезни другой этиологии, за исключением того, что обычно она возникает у людей, уже страдающих каким-либо заболеванием, и первые ее проявления могут быть приняты за особенности течения этой основной болезни.

Б р о н х и а л ь н а я а с т м а наблюдается у 13,3% больных лекарственной аллергией. Удушье может возникать при применении лекарств для лечения разнообразных заболеваний (пневмоний, абсцессов легких, ревматоидного артрита, цистита, множественной миеломы). Впервые у здоровых лиц бронхиальная астма может развиваться как профессиональное заболевание в результате контакта с медикаментами на производстве. Клиническая картина заболевания при этом полностью повторяет клинику бронхиальной астмы другой этиологии. Появление стандартного синдрома при применении разнообразных лекарств особенно наглядно подчеркивает неспецифическую природу лекарственной астмы, а вместе с этим и любого медикаментозно-аллергического синдрома.

В случаях наступления смерти основными морфологическими изменениями были закупорка бронхов слизью и известная степень эмфиземы легких. Наличие в анамнезе погибших указаний на бронхиальную астму является важным признаком изменения реактивного состояния больных и подтверждает возможность извращенной реакции на лекарства, а также на другие факторы внешней среды.

К лекарственной аллергии типа **с ы в о р о т ч н о й б о л е з н и** относят банальный синдром, который по времени возникновения и клиническим проявлениям повторяет сывороточную болезнь. Течение этой формы лекарственной аллергии в значительной мере зависит от правильной диагностики и терапевтических мероприятий, главным из которых является своевременное раннее прекращение лечения плохо переносимым препаратом. При изучении значительного числа больных удается выделить ряд последовательных промежуточных состояний — от клинически выраженных форм непереносимости до отсутствия реакции на препарат, что подчеркивает реактивный характер аллергического процесса.

Большинство случаев лекарственной болезни при однократном или кратковременном воздействии препарата, а также при своевременном прекращении лечения клинически протекали легко и заканчивались полным выздоровлением, не оставляя последствий, за исключением сохраняющейся иногда в течение длительного времени сенсibilизации. Даже перенесенный анафилактический шок не снимал полностью, как это полагали раньше, высокой чувствительности к лекар-

ству. Существенным подкреплением в оценке подобных случаев являются морфологические данные в виде обнаруживаемых в различных органах васкулитов, неспецифических инфильтратов, содержащих большое количество плазматических и эозинофильных клеток, гранулематозных образований и др., обычно не свойственных основным заболеваниям.

Наибольшие трудности, как это ни странно, встречаются при судебно-медицинской оценке местных аллергических реакций у живых лиц. Это объясняется, возможно, тем, что до недавнего времени предметом судебно-медицинского рассмотрения были преимущественно случаи смертельного анафилактического шока. В доступной нам литературе мы не встретили описаний экспертиз живых лиц по поводу отдаленных последствий аллергической реакции вообще, местных аллергических реакций в особенности. Среди врачей распространено мало обоснованное мнение о необычайной легкости и полной обратимости реакций подобного типа. Поэтому на характеристике данных осложнений мы считаем необходимым остановиться более подробно. Сводные данные о местных аллергических реакциях представлены в табл. 2.

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

п/п	Возраст, пол		Диагноз основного заболевания	Название препарата	Место введения	Клинические проявления реакции
	м.	ж.				
1	Один месяц		Пилоростеноз, гипотрофия	Виадрил Г	Правая височная вена	Обширный отек и некроз ткани в области введения
2		9 лет	Дистопия молочного зуба	2% раствор новокаина	Под слизистую левой десны	Отек, некроз ткани в области введения, лихорадка, эозинофилия
3		34 года	Беременность 6—7 недель	0,5% раствор новокаина	Параметрально	Некроз ткани в области введения
4		35 лет	Состояние после родов	20% раствор хлористого натрия	Прямая кишка	Некротический язвенный проктосигмоидит
5		47 лет	Травматическая ампутация V пальца левой кисти	Метиленовый синий	Внутрикостно	Отек и некроз тканей в области введения
6	5 месяцев		Пиелит, пневмония (?)	Глюкоза, витамин С	Правая височная вена	Отек и некроз окружающих тканей

У всех 6 больных почти немедленно вслед за введением лекарств на месте их инъекции возникла реакция, характеризующаяся быстро прогрессирующим отеком тканей, последующим более или менее глубоким и распространенным некрозом с образованием длительно не заживающих язв, струпов и свищей и последующим образованием уродующих рубцов. Одновременно у больных ухудшалось общее состояние, повышалась температура, изменялся состав крови.

Приводим краткие выписки из актов судебно-медицинской экспертизы.

1. Ребенок Б., одного месяца, имел врожденный стеноз привратника, подлежащий оперативному лечению по витальным показаниям. Рождение мальчика было осложнено начинающейся асфиксией плода и родовой травмой. Была произведена пилоротомия. Операция производилась с вводным наркозом закисью азота. Как наименее токсичное анестетическое вещество был выбран виадрил Г. Препарат вводился в височную вену справа. Вслед за его введением у больного появилась бледность окружающих тканей с последующим развитием массивного отека височно-теменной области и правого верхнего века. Позднее в центре области отека развился обширный некроз тканей со спонтанной ампутацией верхнего правого века. Некротизировалась также оболочка правого глазного яблока. В результате возникла обширная, долго не заживающая язва (рис. 8) с последующим образованием грубого рубца, деформирующего череп, и атрофия глазного яблока и правой лобной доли с нарушением умственного развития ребенка.



Рис. 8. Рубцующаяся постнекротическая язва и энтофтальм в области местной аллергической реакции на виадрил Г.

Экспертная комиссия пришла к выводу, что вид обез-

боливания у ребенка выбран правильно. Состояние его к моменту операции было тяжелым вследствие нарушений трофики в связи с остаточными явлениями бывшей родовой травмы и основным заболеванием — врожденным пилоростенозом. У такого ребенка выбор обезболивания представлял большие трудности. Было учтено, что из всех известных наркотических веществ виадрил Г наименее токсичен, в то время как наркоз закисью азота в чистом виде не дает необходимого для такой серьезной полостной операции наркотического эффекта и часто сопровождается гипоксией, особенно опасной для данного больного.

При введении виадрила Г врачами были соблюдены все правила. Виадрил Г применялся в 5% растворе (допускается применение его и в 10% растворе) и вводился внутривенно. Выбор вены головы для анестезии у ребенка 36 дней был вполне обоснован. Таким образом, анестезиолог и хирург, оперировавший ребенка, сделали все зависящее от них, чтобы операция прошла благополучно.

Возникшее у ребенка осложнение нельзя поставить в связь с какой-либо врачебной ошибкой. Однако хорошо известно, что соблюдение всех правил при применении медикаментов не гарантирует от возможных осложнений, среди которых для виадрила Г известны тромбозы. Однако возникший у ребенка массивный отек с некрозом тканей трудно объяснить только тромбозом вены. По-видимому, имела место измененная реакция организма, с высокой неспецифической чувствительностью тканей к анестетическому веществу. После возникновения у ребенка осложнения лечащие врачи сделали все возможное для его выздоровления.

2. Больной Б-о, 9 лет, при удалении четвертого и пятого верхних молочных зубов слева была сделана тубулярная анестезия 2% раствором новокаина. Тотчас после введения соответствующего количества препарата у больной появилось чувство жжения на месте его введения, затем быстро развился отек тканей, повысилась температура до 38° (рис. 9), выявилась эозинофилия (на 4-е сутки 6%, в дальнейшем — 10—15%). При повторном применении новокаина (для инфильтрационной анестезии при оперативном вмешательстве по поводу ошибочно диагностированной флегмоны челюсти) увеличился отек, некроз тканей стал более распространенным и глубоким; в дальнейшем образовались незаживающие свищи и деформирующий рубец (рис. 10). Механо- и физиотерапия не улучшили состояния больной. Для коррекции рубца потребовались оперативные вмешательства, проводившиеся уже только под общим интубационным наркозом, без применения новокаина.

Основной причиной этих поражений у данной больной, по нашему мнению, является измененная местная чувствительность тканей к новокаину. Участие вторичной инъекции в формировании патологического процесса не исключается, однако можно полагать, что и без этого у больной имелись все условия для его развития. К тому же больная с первых дней заболевания получала антибиотики. В настоящее время у девочки имеется фистулезно-рубцовое поражение тканей полости рта как исход местной гиперергической реакции, вызванной сенсibilизацией к новокаину. Об этом свидетельствуют быстрота и интенсивность развития серозного отека и некроза тканей на месте введения препарата-антигена, общая реакция с лихорадкой и умеренной эозинофилией в крови, отчетливая связь этих изменений с введениями новокаина, выраженная торпидность резорбтивных и репаративных процессов.



Рис. 10, а, б. Рубцы и свищи на месте рецидивирующего некротического процесса вследствие местной аллергической реакции на новокаин (остеомиелит нижней челюсти исключен).

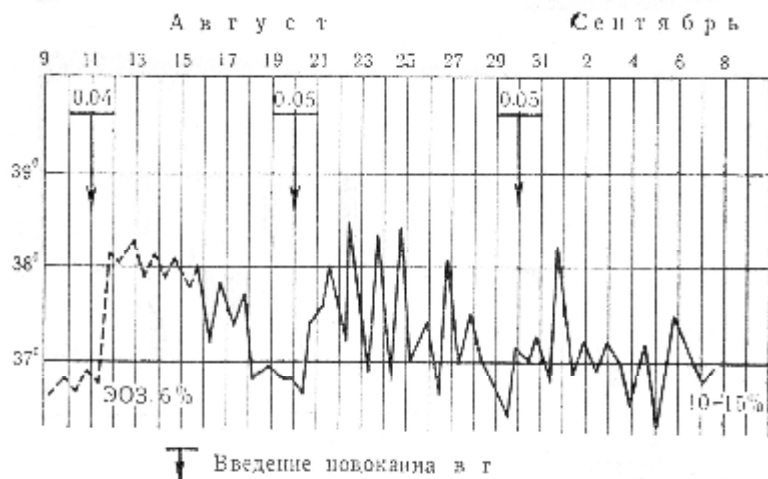


Рис. 9. Схема температурной кривой больной Б-о.

Изучение медицинской документации показало, что новокаин был выбран и применен для анестезии при удалении зубов правильно. Возникшее у ребенка осложнение нельзя поставить в связь с какой-либо врачебной ошибкой. Однако, как очевидно и в данном случае, все это не гарантирует от возникновения осложнений, среди которых для новокаина хорошо известны общие и местные

аллергические реакции, в том числе реакции типа феномена Артюса, с развитием отека и некроза тканей в области введения препарата-антигена. По-видимому, и у данного ребенка имелась измененная реактивность организма с высокой местной неспецифической чувствительностью тканей к анестетическому веществу.

В литературе описаны аналогичные случаи гиперергических реакций на месте введения новокаина (А.Ю. Данилевский, Н.Т. Романенко, 1928; А.А. Троицкий, 1947; В.И. Стручков, О.А. Долина, 1961) с отечно-некротическим изменением тканей на месте введения новокаина. Одно подобное наблюдение имеется и в нашем материале.

Больная Г. 34 лет, 6/III 1964 г. поступила в гинекологическое отделение с жалобами на приступообразные боли внизу живота и тошноту. В прошлом перенесла почечнокаменную болезнь с самопроизвольным отхождением камней и сальпингоооариэктомию по поводу кисты правого яичника (1961 г.). При обследовании в отделении у больной выявлены беременность сроком 6—7 недель и хроническое воспаление придатков слева. 7/III 1964 г. под местной анестезией ей было произведено выскабливание полости матки. Для местной анестезии был применен 1 % раствор новокаина в количестве 20 мл. После соответствующей обработки была произведена инфильтрационная анестезия, расширен цервикальный канал расширителями Гегара до № 11,5, а затем кюретками разрушено и удалено плодное яйцо. Операция прошла без осложнений.

Послеоперационный период осложнился развитием некроза передней стенки влагалища, переднего и правого бокового сводов с образованием обширного дефекта, некроза задней стенки мочевого пузыря с образованием пузырьно-влагалищного свища. После отторжения некротической ткани образовался обширный дефект задней стенки и дна мочевого пузыря с разрушением части уретры. В последующем у больной развился гидронефроз правой почки. 6/VI больной произведена правосторонняя, а 20/VIII — левосторонняя уретростомия. В течение длительного времени у больной имелись свищи в поясничной области.

Возникшие осложнения вначале связывали с вторичной инфекцией или ошибочным введением другого вещества вместо новокаина. Возможности инфекционного осложнения в малом тазу противоречило клиническое течение заболевания. Как оказалось, в день операции больной Г. в операционной, помимо раствора новокаина, имелись еще 0,25% и 10% растворы аммиака. Известно, что при внутримышечном или подкожном введении 10% раствора аммиака может наступить некроз тканей. Однако введение 10% раствора аммиака, причем в большом количестве — 20 мл — сопровождается резкой болью и возбуждением, чего не отмечалось у больной. Вторичное (вследствие некроза) понижение болевой чувствительности тканей при этом происходит не ранее часа. Кроме того, раствор аммиака даже в очень малых количествах обладает острым запахом, который вряд ли мог остаться незамеченным ни одним из нескольких лиц, находившихся в операционной.

Таким образом, на месте бывшей аллергической реакции у всех трех больных развились уродующие рубцы, повлекшие за собой, помимо косметических нарушений, серьезные расстройства здоровья. По клинической характеристике острого периода процесса, быстроте развития и общему тяжелому состоянию больных поражения эти больше всего напоминали флегмоны, за которые они ошибочно и принимались у 2 больных.

Длительно не заживающие язвы и последующие уродующие рубцы служили поводом для гипотез об ошибочном введении других веществ. При этом игнорировалось хорошо известное теперь положение о том, что любое химически чистое вещество может быть причиной аллергической, в том числе местной некротической реакции; реже сенсибилизация развивается к примесям, содержащимся в лекарствах. Так же необязательной для возникновения подобных осложнений является ошибка в технике манипуляций, например, инъекций. У сенсибилизированных больных такой процесс может возникнуть и при идеально произведенной манипуляции. В то же время возникновение таких осложнений ни в коей мере не исключает возможных ошибок в технике или случайного введения другого раствора, но это требует убедительных доказательств.

При сохранении чувствительности организма к лекарствам под влиянием тех же самых или параспецифических факторов возникали состояния, повторяющие во всех деталях клиническую картину непереносимости, развертывавшуюся ранее (фиксированные экзантемы, бронхиальная астма, гемолитические кризы), или каждый рецидив, несмотря на единый патогенез, выражался различными синдромами (то ангионевротическим отеком, то лихорадкой, то агранулоцитозом и т.п.). Как правило, рецидивирующие формы лекарственной непереносимости вполне соответствовали затяжному течению любых других заболеваний. При этом у одних больных упорно рецидивирующие и хронические формы лекарственной непереносимости протекали без значительных морфологических изменений в органах и тканях, например при бронхиальной астме, ангионевротических поражениях и др. Лекарственные поражения у других имели очень упорный характер, нарушали деятельность внутренних органов и приводили к выраженным морфологическим изменениям (пневмониты, миокардиты, гепатиты и др.).

В более редких случаях, главным образом при продолжающемся применении плохо перено-

симого лекарства и, следовательно, при более глубокой алергизации, заболевание, начавшееся как острое, приобретает затяжное и длительное (хроническое) течение. Патогенез хронического течения лекарственной аллергии у подобных больных сложен. Можно полагать, что в различные ее периоды клинические проявления обусловлены различными механизмами. Большое место среди последних занимают аутоаллергические процессы, при которых пораженные первично или вследствие антигенного действия лекарств внутренние органы в дальнейшем становятся источником аутоенсибилизации. Подобно измененные органы способны длительно поддерживать возникший патологический процесс и даже приводить к развитию истинного аутоиммунного системного заболевания. При этом патогенные свойства препарата со временем теряют свое значение, заболевание приобретает характерное для аутоиммунных процессов циклическое течение и даже может рецидивировать без участия лекарств, под влиянием различных других причин или спонтанно. Таким образом, на почве лекарственной непереносимости возникают предпосылки для развития тяжелых системных поражений типа ретикулезов или коллагенозов.

Возможность развития истинных системных болезней после лекарственной непереносимости до сих пор вызывает сомнения у врачей. Между тем на реактивную природу системных болезней соединительной ткани и ретикулезов уже давно указывают ряд исследователей (Е.М. Тареев, 1953; Н.С. Дульцин, 1961; Rich, 1945; Alexander, 1953; Albahury, 1953).

В настоящее время среди лекарственных осложнений констатируется увеличение числа случаев ретикулезов и коллагенозов. Подобные варианты лекарственной болезни наблюдали и мы (Е.Я. Северова, 1965; Е.М. Тареев, Е.Я. Северова, 1967). Динамические наблюдения вполне позволили проследить переходы от легких форм лекарственной непереносимости к ретикулезу или коллагенозу вплоть до смертельных их форм.

Преобладающее значение иммунологической реактивности организма в развитии лекарственной аллергии подчеркивается и возрастными особенностями больных — наиболее подверженными этому состоянию оказались лица физиологического периода зрелости в возрасте 21—50 лет, к которым принадлежало около 60% больных. Сравнительная редкость лекарственной непереносимости в раннем детском возрасте и у лиц старше 50 лет вполне объяснима естественными особенностями иммунологической реактивности организма людей этих возрастных групп.

В последние годы в связи с изменением реактивности организма людей вследствие все более широкого распространения сенсибилизирующих воздействий и обременительного питания, умеренного использования инсоляции, применения биологически-активных препаратов, в том числе в быту и пищевой промышленности; применения вакцинно-сывороточной профилактики инфекций и т.п. стали чаще наблюдаться случаи лекарственных аллергических реакций и у детей, в том числе раннего возраста.

Наши материалы показывают, что, как и при других системных сосудистых заболеваниях, среди больных лекарственной аллергией несколько чаще встречаются женщины (56, 44%), чем мужчины (43, 56%). Особенно очевидно это преобладание при лекарственном анафилактическом шоке — из 108 наблюдавшихся нами таких больных женщин было свыше $\frac{2}{3}$ (79—68,7%), мужчин — менее $\frac{1}{3}$ (29—31,1%).

Распознавание лекарственной аллергии при характерном анамнезе и типичных клинических признаках болезни не вызывает затруднений. Подтверждением диагноза в подобных случаях служит циклическое течение болезни и довольно быстрое выздоровление после отмены плохо переносимого лекарства. Наибольшие трудности обычно представляет оценка развернутых форм лекарственной аллергии как с полисиндромными проявлениями, так и особенно при поражении какого-либо одного органа. Трудности эти еще более увеличиваются в случае сочетания аллергической реакции со сходными проявлениями основного заболевания, за осложнения которого их нередко и принимают. Для распознавания лекарственной болезни огромное значение имеет внимание врача к этой форме патологии. При этом врач должен особенно тщательно учитывать все отклонения от обычного течения основного заболевания, в том числе и при успешном лечении больного. Необходимо иметь в виду, что по существу любой симптом или синдром, как бы он ни казался поначалу типичным и классическим, может иметь неспецифическую природу. Так, слабость, зуд, чиханье, кашель, отдельные подъемы температуры до 37,6—38° и т.п. в дни инъекций лекарств, например витаминов, рентгеноконтрастных средств, новокаина и др., должны привлекать внимание врача как возможная малая анафилактическая реакция, на другом полюсе которой находятся случаи внезапной смерти от введения того же витамина В₁ новокаина и т.п.

Проявления лекарственной болезни в большинстве случаев полностью обратимы. Особенно отчетливо это видно на примерах ангионевротических поражений, гематологических синдромов, некоторых случаев анафилактического шока и др. В более редких случаях лекарственной аллергии тяжелого, затяжного или рецидивирующего течения у больных могут возникнуть и необратимые морфологические изменения (инфильтраты, некрозы, дистрофия), создающие предпосылки для дальнейшего рецидивирования их как самостоятельного заболевания.

В случаях выздоровления от тяжелых форм лекарственной непереносимости у больных могут оставаться рубцовые изменения не только на коже и слизистых оболочках, но и в сосудах при васкулитах. При патолого-анатомическом исследовании трупов больных, погибших от рецидивирующей лекарственной непереносимости, наряду с острыми деструктивными изменениями, например в сосудах, обычно обнаруживались и более старые, склеротические поражения. При этом морфологическая картина при лекарственной непереносимости и при коллагенозах весьма сходна.

Чаще всего хронически протекают бронхиальная астма, агранулоцитоз, эритродермия, нефрит, артрит и некоторые другие формы болезни. В более редких случаях рецидивирующая лекарственная аллергия выражалась клинически различными при каждом рецидиве синдромами. Рецидивы появлялись чаще всего от приема тех же лекарств, реже от приема других препаратов и еще более редко возникали спонтанно. Лекарственную болезнь следует дифференцировать от собственно токсического действия лекарств (о чем говорилось выше) и от инфекционно-септических осложнений или заболеваний.

Между лекарственной непереносимостью и инфекционным процессом имеются сложные взаимоотношения, обусловленные единством ряда патогенетических механизмов, одновременно возникновения и различием этиологических факторов. Как известно, аллергические реакции свойственны в той или иной степени большинству инфекционных заболеваний. Лекарственная непереносимость в свою очередь также оказывает влияние на течение инфекций.

Среди ошибочных диагнозов фигурировали пневмонии, острые инфекционные заболевания брюшной полости, контактные инфекции, сепсис. У отдельных больных лекарственная болезнь ошибочно принималась за обострение местной инфекции (нагноение раны, пиодермии, стоматиты). Сюда же можно отнести и ошибочные диагнозы ангин, которые в таких случаях являлись лишь местным отражением общего аллергического процесса.

Лекарственная болезнь, особенно протекающая с подавлением систем, обеспечивающих защитные свойства организма, может привести и ко вторичной инфекции, например появлению гнойных осложнений у больных с агранулоцитозом и апластическими анемиями, пиодермии у больных с экссудативными кожными высыпаниями и т.д. В отдельных случаях вторичные инфекционные заболевания возникают и более сложным путем. Лечение больных в подобных случаях требует большого опыта и повседневного 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, которого придерживаемся и мы, составляет самостоятельную проблему, изучение которой не входило в задачу настоящего исследования.

Еще недавно (Е.И. Зверев с сотрудниками, 1950; У.А. Аскуров, 1960) считали, что лекарственная болезнь продолжается в среднем не более 4—7 дней и даже в тяжелых случаях за редким исключением кончается выздоровлением. Между тем исходы лекарственной, как и любой другой болезни, бывают различными. Как показали наши исследования, помимо благоприятных исходов после острых или подострых ее форм, наблюдается переход в подострое, нередко по существу хроническое заболевание; возможным исходом может быть смерть. К хроническим формам мы относим больных с рецидивирующими, иногда непрерывно, синдромами лекарственной непереносимости под влиянием какого-либо одного или нескольких, действующих по принципу параллелизма препаратов. Кроме того, можно выделить формы хронической лекарственной непереносимости, рецидивирующие как бы спонтанно, без определенных причин.

Полное исчезновение признаков лекарственной непереносимости — наиболее естественный исход этой болезни наблюдается у 80, 67% больных. Полное выздоровление обычно наступает в случаях легкого острого течения лекарственной непереносимости, развившейся в результате однократного или кратковременного применения лекарства, а также при своевременной отмене препарата в случаях более продолжительного лечения. Но и более длительно протекающие формы ле-

карственной непереносимости, как показали наши наблюдения, могут заканчиваться полным выздоровлением. В редких случаях продолжение лечения лекарством-антигеном может привести к десенсибилизации больного.

Морфологические проявления лекарственных аллергических реакций, несмотря на разнообразие их клинических проявлений, довольно однотипны и чаще всего заключаются в поражении сосудов. Обычно они соответствуют трем основным клиническим вариантам:

1) аллергическим поражениям немедленного типа (анафилактический шок, ангионевротические состояния и т.п.); 2) аллергическим реакциям замедленного типа (сывороточно-лекарственная болезнь); 3) изолированным местным поражениям. При этом чем более продолжительным было течение лекарственной аллергической реакции, тем более выраженными и разнообразными были морфологические изменения. В случаях затяжного, клинически более развернутого течения подобных состояний наряду с первичными выявлялись разнообразные вторичные поражения.

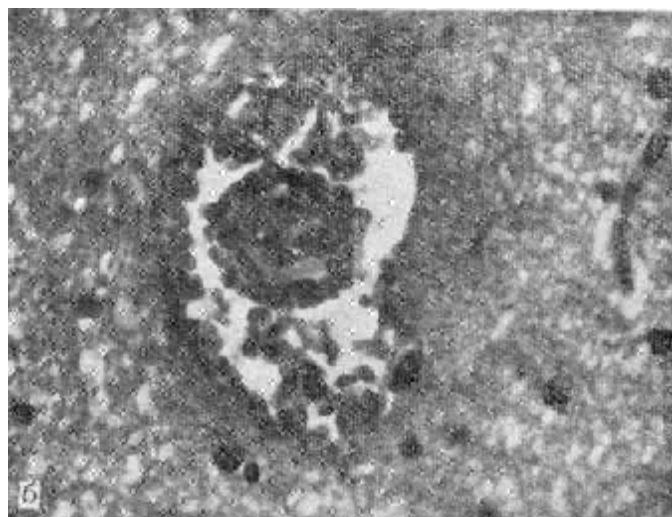


Рис. 11, а, б. Периваскулярный отек. Кровотечение per diapedesin в мелком сосуде мозга (продольный и поперечный срезы) при лекарственном анафилактическом шоке.

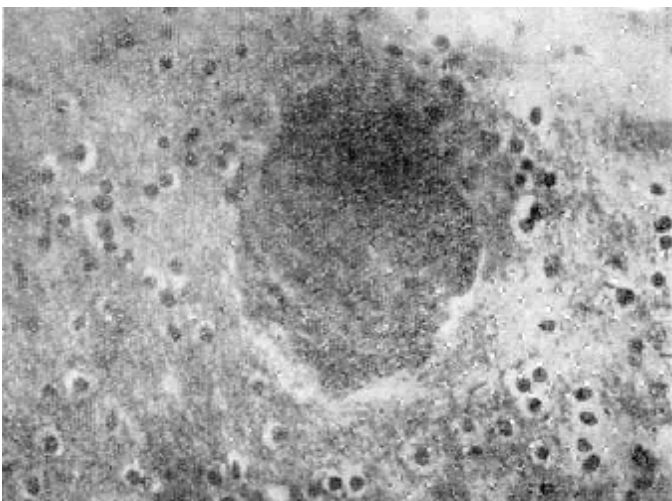


Рис. 12. Стаз и отложение тромботических масс в сосуде мозга при анафилактическом шоке вследствие сенсибилизации к пенициллину.

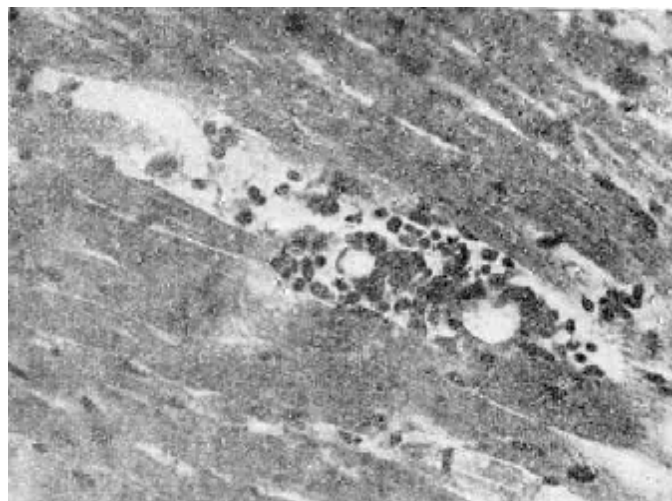


Рис. 13. Скопление гисто-лимфоцитарных элементов вокруг мелкого сосуда в миокарде при лекарственном анафилактическом шоке.

Сосудистые поражения при анафилактическом шоке были выражены наиболее четко и проявлялись изменением тонуса мелких и средних сосудов и их проницаемости как для жидкой части крови, так и для ее клеток. Морфологические изменения при этом выражаются переполнением кровеносных сосудов внутренних органов, главным образом легких, кровью; плазматизацией стенок сосудов и отеком окружающих участков тканей, мелкими кровоизлияниями в вещество мозга (рис. 11), слизистые или под серозные оболочки (плевру, эндокард), в кожу вплоть до развития пурпуры.

В более редких случаях возникают острые тромбозы в сосудах мозга (рис. 12). Согласно литературным данным, процессы тромбообразования при этом могут развиваться не только в

мелких, но и в более крупных стволах, например венах или артериях нижних конечностей, легких и т.п.

Помимо сосудистых изменений, при лекарственном анафилактическом шоке выявляется спазм бронхов с развитием острой эмфиземы легких, эозинофильные инфильтраты в различных органах, чаще всего легких, сердце, коже (рис. 13). В паренхиматозных органах отмечаются дистрофические изменения в виде тусклого набухания или жировой дистрофии ткани (рис. 14 и 15).

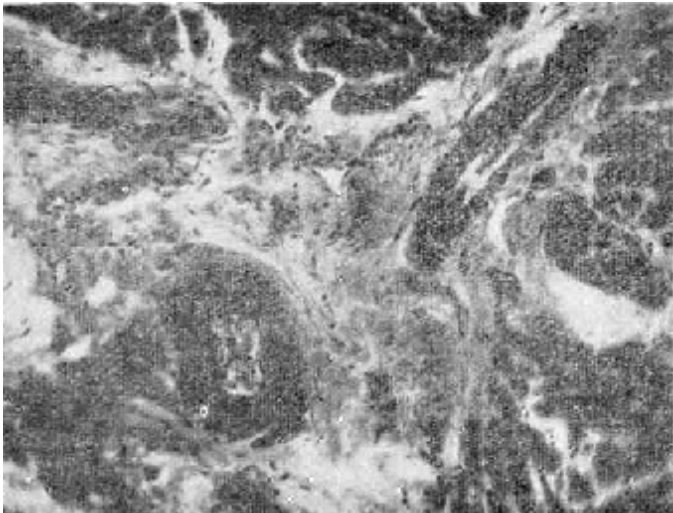


Рис. 14. Разрыхление стромы стенок артериол. Утолщение и набухание эндотелия, местами сращивание его в просвет сосуда. Очаговый миолиз и дегенерация волокон миокарда при лекарственном анафилактическом шоке.

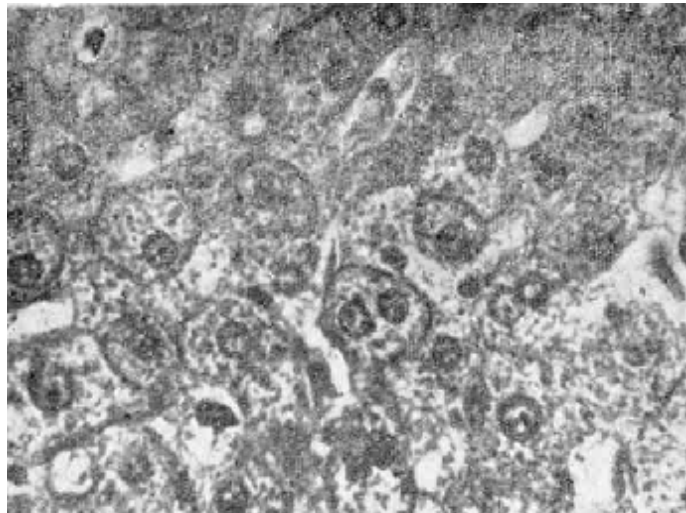


Рис. 15. «Баллонная» дистрофия клеток печени при анафилактическом шоке вследствие сенсibilизации к пенициллину.

Отсутствие каких-либо видимых изменений является своеобразной морфологической картиной для случаев острейшего шока, при котором смерть больных наступает настолько быстро, что указанные изменения не успевают развиться.

Морфологические изменения при лекарственной аллергии замедленного типа бывают особенно разнообразны и проявляются поражениями сосудов, как более или менее локализованными в отдельных органах или системах органов, так и распространенными, с вовлечением в процесс многих органов и систем.

Макроскопические изменения зависят от локализации поражения и выражаются множественными кровоизлияниями в кожу или слизистые оболочки с некрозами и последующим развитием язвенных поражений на коже и слизистых оболочках, главным образом желудочно-кишечного тракта (язвенные стоматиты, гастриты и др.). В паренхиматозных органах развиваются некрозы и инфаркты.

При микроскопическом исследовании пораженных участков в случаях васкулитов обычно обнаруживаются множественные тяжелые поражения мелких сосудов и капилляров в виде некротических панваскулитов, капилляритов с обширными кровоизлияниями вокруг них (рис. 16). Очаги кровоизлияний располагались также вокруг неизмененных капилляров, что подтверждает наличие повышенной проницаемости стенок сосудов и у этих больных. Вокруг сосудов отмечается воспалительная инфильтрация, состоящая из лимфоидных элементов, нейтрофильных лейкоцитов, единичных плазматических клеток. При этом ядра лейкоцитов становятся деформированными, гиперхромными, местами располагаются экстрацеллюлярно в виде ядерных обломков. Подобные изменения ядер, или «лейкоцитоклазия», по мнению Ruiters и Brandsma (1948), особенно характерны для аллергических изменений любой природы и наиболее закономерно встречаются при феномене Артюса и системной красной волчанке (А.И. Струков, А.Г. Бегларян, 1963).

Таким образом, и в случаях затяжного развития процесса поражаются, как правило, сосуды мелкого и среднего калибра, однако могут возникать изменения и в крупных сосудах, эти изменения выражаются в очаговом набухании и пролиферации эндотелия, а также периваскулярных инфильтратах. Эти изменения являются частично обратимыми, но могут приводить к выраженному склерозу. В результате в случае смерти больных, перенесших раньше несколько приступов лекарственной аллергии, удастся отметить как свежие, так и старые изменения (рис. 17).

Помимо сосудов, при лекарственной аллергии замедленного типа может поражаться и ряд других структур организма. Особое внимание привлекает изменение лимфатического аппарата в виде пролиферации ретикуло-плазматических элементов. Вовлечение этого аппарата в процесс, по-видимому, зависит от особенностей циркуляции лекарства-антигена и от реактивности этой структуры. Так, всегда вовлекаются в процесс регионарные лимфатические узлы при местных лекарственных реакциях и проникновении лекарства лимфогенным путем.

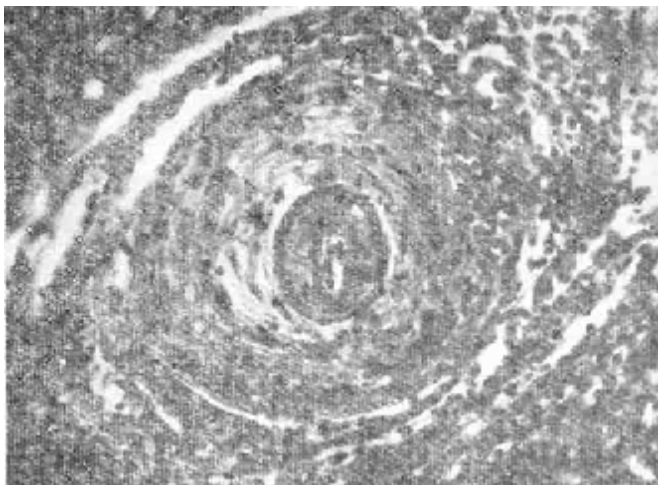


Рис 16 Рецидивирующий васкулит в сосуде лимфатического узла при аллергии к пенициллину и сульфаниламидам.

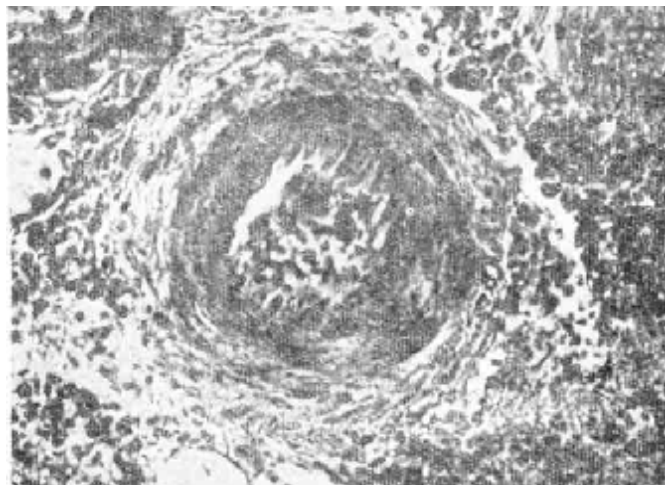


Рис 17 Васкулит в поперечнополосатой мышце при аллергии к камфоре.

Более распространенная ретикуло-плазмоцитарная реакция связана с доставкой антигена не столько лимфогенным, сколько гематогенным путем. Изменения при этом носят реактивную природу и, как полагают, связаны с необходимостью повышения выработки антител. В результате происходит плазматизация селезенки, костного мозга, лимфатических узлов; при более глубоких поражениях возникает миелоидная метаплазия этих органов или опустошение их. Именно в результате вовлечения в процесс ретикулоэндотелиальной системы при лекарственной болезни и наблюдаются самые разнообразные гематологические реакции, которые бывают ведущими в клинической и морфологической картине или носят сопутствующий характер.

Как и сосудистые поражения, клиника гематологических реакций до некоторой степени зависит от степени антигенного раздражения: в случаях сильного антигенного раздражения преобладали реакции альтерации — распада клеток, в случае более слабого антигенного воздействия — реакции пролиферации с повышенной продукцией кровяных клеток.

Нередко у подобных больных, помимо гематологических, можно выявить изменения, характерные для системных сосудистых поражений. В последнее время все чаще описывают наблюдения, когда изменения в крови, близкие лейкоемическим, сочетаются с клиническими и морфологическими проявлениями, типичными для системных сосудистых заболеваний. При этом некоторые формы системных поражений крови и диссеминированных коллагеновых болезней рассматриваются как выражение одного и того же аутоиммунного процесса (М.С. Дульцин, 1961; Е.М. Тареев и Е.Я. Северова, 1967; Dausset, 1956; Odeberg, 1965, 1959).

Наконец, одним из проявлений неспецифических реакций на лекарства являются дистрофические поражения различных паренхиматозных органов или тканей в виде жировой, вакуольной, белковой или иной другой дистрофии.

Как показывают литературные и наши данные, на почве сосудистых изменений могут возникать различные вторичные поражения в виде некрозов с образованием патологических полостей, например в легких (лекарственные каверны) или спонтанной ампутации век и языка, свищей, например на месте введения лекарства-антигена, глубоких язв (кожа, желудочно-кишечный тракт или мочевые пути), в ряде случаев с формированием более или менее уродующих рубцов. Эти рубцовые изменения могут возникать в паренхиме органов (печень — склеротический гепатит), стенке кишечника или других местах. При длительном существовании в таких рубцах может откладываться известь и они могут оссифицироваться (Jung, Glockner, 1966).

Лекарственные поражения тканей могут осложняться рядом патологических состояний, например кровотечением из язвенной поверхности, возникновением фистул-сообщений между по-

лыми органами (желудочно-ободочный свищ), гибелью плода, если подобные состояния возникали у беременных, или присоединением вторичной инфекции.

Следовательно, в ряде случаев диагноз неспецифических лекарственных поражений может быть подтвержден морфологическими данными. Отсутствие морфологических изменений не противоречит клиническому заключению о лекарственной природе тех или иных клинических синдромов. При изучении морфологических изменений в органах у погибших вследствие лекарственной непереносимости больных оказалось возможным найти все основные морфологические компоненты аллергических реакций соединительной ткани в виде фибриноидного набухания коллагеновых волокон, некроза мышечной или паренхиматозной ткани, характерных для аллергической альтерации; в виде серозного отека, наличия фибрина и последующего асептического нагноения в фазе экссудации, образования различного рода гранулем, характерных для пролиферативной фазы, наконец, склероза как исхода этих поражений. Особенно разнообразной морфологическая картина была в случаях смерти от затяжных форм лекарственной непереносимости. При этом можно было констатировать наличие различных по времени возникновения поражений, на-

пример сосудов, что подтверждает рецидивирующий характер лекарственной болезни и близость ее системным сосудистым процессам.

Следовательно, концепция об аллергической природе лекарственной болезни позволяет объяснить не только многие клинические, но и морфологические проявления этого сложного процесса на всех его этапах: шок, затяжные формы, склеротическая стадия.

Диагностировать затяжные формы лекарственной аллергии нередко труднее, чем острые, так как при этом может не быть прямых признаков, считающихся наиболее показательными для аллергических состояний — зуда, сыпей, ангионевротических нарушений, эозинофилии, агранулоцитоза и т.п. При лечении биологически активными лекарственными препаратами необходимо постоянно помнить о возможном возникновении лекарственной болезни при появлении у больных самых различных жалоб и объективных признаков. Диагноз лекарственной аллергической реакции, как и любой аллергической реакции, основывается на знании клиники этих состояний. Основными причинами нераспознавания даже далеко зашедших форм лекарственной аллергии и колебания при постановке диагноза более определенного лекарственного заболевания являются следующие.

1. Недостаточное знакомство экспертов с картиной распространенной неосложненной аллергической реакции и недостаточное внимание к основным признакам лекарственной болезни, в частности недооценка характерных, иногда даже бросающихся в глаза поражений кожи, слизистых оболочек, общих симптомов и др., а также анамнестических данных.

2. Переоценка основных жалоб или ведущего синдрома у того или иного пострадавшего, приковывающих внимание врача и эксперта к патологии одного какого-либо органа, заболевание которого ошибочно и распознается.

3. Неполнота исследования больного, неумение правильно оценить некоторые клинические признаки и отклонения лабораторных показателей от нормы согласно их возможному механизму развития; следование в суждениях узкому клинико-диагностическому шаблону.

4. Недооценка степени опасности аллергических реакций на лекарства при неоправданно широком применении лекарственных средств без достаточного учета их переносимости больным.

Rich (1957) подчеркивает, что об опасностях побочного действия лекарств в настоящее время врачи обычно уже знают, но недооценивают их. Для иллюстраций этого положения он приводит историю болезни одного клинициста-кардиолога, которого лечили пенициллином по поводу гайморита. При первом курсе лечения у больного развилась тяжелая реакция типа сывороточной болезни. Несмотря на это, он продолжал прибегать к лечению пенициллином при рецидивах гайморита. При этом каждый раз у больного рецидивировала крапивница. После нескольких таких курсов у него развился прогрессирующий узелковый периартериит с резким сужением почечных артерий и гипертонией злокачественного типа, от которой он и умер в течение нескольких месяцев. Аналогичное наблюдение было сделано и нами: у больной хроническим тонзиллитом после 11 курсов применения каждый раз плохо переносимых антибиотиков и сульфаниламидов развилась прогрессирующая системная красная волчанка и реактивный ретикулез, от которых, она и погибла.

Для правильной экспертной оценки замедленных форм лекарственной болезни эксперт прежде всего должен иметь в виду возможность ее развития, фиксировать внимание не только на ме-

стные изменения, но и на общие проявления болезни (головная боль, изменения в крови, нарушения функции нервной системы и т.п.). Лекарственную аллергию следует иметь в виду при самых различных синдромах — остром животе, язвенно-некротических, геморрагических и других поражениях кожи и слизистых оболочек, острой сердечной недостаточности и др. Внимание врача должны привлекать изменения в печени, легких, почках и т.п.

Переоценка ведущего синдрома у больных с аллергическими поражениями нередко ведет к тому, что вместо аллергического заболевания распознают инфекционное, токсическое и другое. Недостаточное знание клиники отдельных форм лекарственной патологии приводит к тому, что вместо них ошибочно распознают поражения внутренних органов, например вместо эозинофильного инфильтрата в легких диагностируют банальную пневмонию, вместо острого миокардита — пищевое отравление и т.п.

Нередко диагноз лекарственной аллергии бывает затруднен тем, что внимание больного и врача фиксируется обычно на начальном инфекционном, как правило, нетяжелом заболевании — катаре верхних дыхательных путей, местных процессах (ячмень, фолликулит и др.), по поводу которых назначаются противомикробные средства. Появление или усиление лихорадки, а также многие другие симптомы расцениваются при этом как проявление сепсиса или прогрессирования какого-либо другого инфекционного заболевания. По существу же у больного развивается неинфекционное осложнение.

Следует помнить, что так называемый септический синдром, иногда кажущийся экспертам вполне убедительным показателем инфекционного и даже септического заболевания, несомненно может быть налицо и при сывороточной, и при лекарственной болезни.

Больная Р., 20 лет, телеграфистка, поступила в клинику 30/ХП 1965 г. с жалобами на головную боль, общую слабость, высокую температуру, сыпь по всему телу, незначительный зуд и боли в области правой ягодицы.

Больная из здоровой семьи. В детстве росла и развивалась правильно. Месячные с 14 лет. Замужем с 19 лет. Была одна беременность, закончившаяся нормальными родами 4^{1/2} месяца назад. В прошлом болела корью, свинкой, ветрянкой, частыми ангинами, по поводу которых повторно принимала пенициллин. Лечение осложнялось 4 раза крапивницей. В 13 лет перенесла тонзиллэктомия. Трудовая деятельность с 18 лет.

Около 2 недель назад по подозрению на обострение хронического аднексита было начато лечение глюконатом кальция внутримышечно. После первой же инъекции препарата в правую ягодицу на месте инъекции появились боли. Температура повысилась на короткое время до 39°, а затем держалась на субфебрильных цифрах (37,3—37°). Ухудшение состояния было расценено как проявление основного заболевания. Лечение глюконатом кальция продолжалось: больная получила 3 инъекции препарата через день в левую ягодицу. При этом состоянии ее продолжало ухудшаться: температура повысилась до 38°, боли в области правой ягодицы усилились, появился и стал увеличиваться инфильтрат. По подозрению на абсцесс ягодицы, без учета анамнеза, было начато лечение пенициллином: по 250 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день. После первой же инъекции состояние больной ухудшилось еще больше, температура повысилась до 38,5°, кожа покраснела, появилась сыпь по всему телу, отекло лицо, развился гнойный конъюнктивит. Состояние расценивалось как септическое, в связи с чем была сделана еще одна инъекция пенициллина. При этом состояние больной продолжало прогрессивно ухудшаться: температура повысилась до 40,3°, увеличивались отек и гиперемия лица и рук, прогрессировал гнойный конъюнктивит. По подозрению на септическое состояние в связи с инфильтратом правой ягодичной области после инъекций больная была госпитализирована в гнойно-хирургическое отделение.

При поступлении состояние средней тяжести: больная в сознании, но очень вялая. Лицо отечно, резко гиперемировано. Веки отечны, по ресничному краю буллезные высыпания. Слизистая оболочка рта и языка малиновой окраски. По всему телу сыпь, характерная для аллергических состояний. Суставы и мышцы не изменены. Легкие без особенностей (рентгеноскопии грудной клетки не производилось). Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные. Артериальное давление 120/75 мм рт.ст. Пульс 120 ударов в минуту.

Живот мягкий. Перитонеальных явлений нет. Нечастая рвота. Стул учащен, жидкий. Печень и селезенка не пальпируются. Со стороны нервной системы менингеальных явлений и признаков очаговых поражений мозга нет.

В крови: НЬ 10,2 г%, л. 10 200, с. 32%, п. 61%, э. 0%, ю. 3%. лимф. 3%, мои. 1%; РОЭ 33 мм в час.

Удельный вес мочи 1033, белка 0,033%, в осадке, эпителиальные клетки в умеренном количестве, лейкоциты 4—6, эритроциты свежие 1—3, цилиндры гиалиновые 2—3 в поле зрения.

В области правой ягодицы слегка болезненный инфильтрат размером 10x8 см. Флюктуации не отмечается. 31/ХП произведена пункция инфильтрата: гноя не обнаружено.

Клинический диагноз: инфильтрат правой ягодицы после инъекции. Аллергическая реакция на пенициллин.

Больной проводилось лечение обильным введением жидкости (ежедневно 300—500 мл) парентерально, антигистаминными средствами (супрастином), десенсибилизирующими средствами (преднизолон и хлористый кальций), а также витамином В₁, кордиамином и кофеином.

Несмотря на все принимавшиеся меры, состояние больной продолжало быстро ухудшаться: температура 40,6—40,8°, сознание стало спутанным, больная не удерживала мочу и кал, гипотония — артериальное давление 90/60 мм рт.ст. Тахикардия — пульс 120 ударов в минуту. Отеки на пояснице и спине. Утром 2/І 1966 г. больная скончалась.

На аутопсии констатировано: одутловатость лица, кожные покровы век, правой скуловой области, правой щеки и подбородка, левой скуловой области пергаментной плотности, суховатые, с приподнятыми чешуйками эпидермиса.

На разгибательной поверхности области локтевых суставов, передне-медиальных поверхностях бедер и боковых стенках живота имеются точечные высыпания синюшного цвета, иногда возвышающиеся над поверхностью кожи в виде остроконечных папул.

Извилины мозга сглажены, сближены между собой, мягкие мозговые оболочки слегка гиперемированы и отечны. На поверхности разреза большое количество точек красного цвета, стирающихся ножом. Легкие без признаков воспалительных очагов, но под висцеральной плеврой множество мелкоочечных кровоизлияний. В жировой клетчатке средостения обнаружены участки ткани, по-видимому, вилочковой железы. Сердце нормальных размеров. Мышца сердца дрябловатая, тусклая, пестрого вида: на бледном серовато-коричневом фоне множество синюшно-красноватых участков, диффузно рассеянных по всему миокарду. Слизистая оболочка желудка шагреневая, грязно-серого цвета. В области задней стенки желудка и малой кривизны имеется множество мелких дефектов слизистой оболочки округлой и неправильной формы: дно дефектов серого цвета, края мягкие, без кровоизлияний. Слизистая оболочка тонкого и толстого кишечника грязно-серого цвета. В толстом кишечнике жидкое содержимое. Печень размером 26x18x16x9 см; дрябловатая, на разрезе желто-коричневого цвета, полнокровная, тусклая. Поверхность разреза печени несколько выбухает. Селезенка размером 13x10x5 см, плотноватая, на разрезе зернистая. На синюшно-красном фоне отчетливо выступают фолликулы серого цвета. С поверхности селезенки имеется незначительный соскоб. На поверхности почек, с которых хорошо снимается капсула, отчетливо заметны расширенные полнокровные сосуды. Кортикальный слой бледно-коричневого цвета, мозговой с синюшным оттенком. Четкой границы перехода нет. Слизистая оболочка лоханок с мелкоочечными кровоизлияниями. Резкий отек мягких тканей спины.

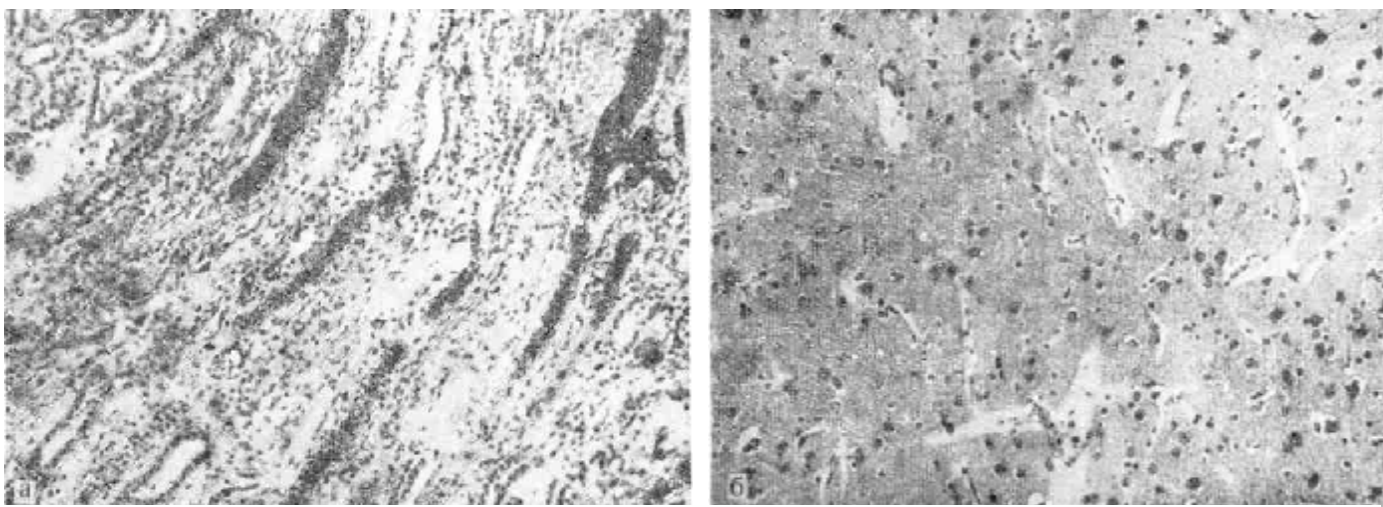


Рис 18. а — резкое полнокровие и стаз в сосудах мозгового слоя почки. Зернистые и гиалиновые цилиндры в просветах канальцев; б — резчайший периваскулярный и перичеселлюлярный отек ткани мозга при аллергии к пенициллину.

В подкожножировой клетчатке правой ягодицы имелся плотноватый, тусклый желто-розового, местами красно-синюшного цвета, диаметром около 10 см участок. В центре этого участка, расположенного на границе с ягодичной мышцей, имелась полость диаметром 3,5 см, выполненная жидким мутным содержимым (20 мл) без запаха. Стенки полости рыхлые, тусклые от наложений серо-желтого цвета. Границы полости довольно четкие. Затеков в прилежащие ткани нет.

При посеве крови, взятой стерильно, роста микробов не получено.

При микроскопическом исследовании в коже, сердце, почках, мозге и других органах найдены следующие изменения.

Кожа. В эпидермисе явления отека и умеренной пролиферации плоского эпителия. В дерме отек и инфильтрация сосочкового и подсосочкового слоев, а также воспалительная инфильтрация отдельных сосудов, проникающая во все слои их стенки и периваскулярно.

Миокард. В протоплазме мышечных волокон 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.

Почки. Полнокровие сосудов стромы и капилляров клубочков. Явления тусклого набухания эпителия извитых канальцев с признаками некроза отдельных клеток или групп их (рис. 18, а).

Печень. Тусклое набухание клеток паренхимы печени с очагами мелкокапельного ожирения их.

В мозге полнокровие и периваскулярный отек (рис. 18, б).

В области инфильтрата подкожной клетчатки ягодичной области выявлен обширный асептический некроз подкожной клетчатки в фазе организации (рис. 19).

Яичники без выраженных признаков воспалительных изменений.

Анатомический диагноз: подострая медикаментозно-аллергическая реакция — очаговый дерматит, интерстициальный миокардит, отек и полнокровие мозга, распространенные точечные субплевральные кровоизлияния, умеренная гиперплазия селезенки, асептический некроз подкожной клетчатки, дистрофия печени.

При оценке подобных случаев эксперт должен помнить, что повышение температуры, сыпь, лейкоцитоз, изменения тканей на месте введения лекарств могут быть следствием не инфекцион-

ного процесса (основного — ангины, гриппа или вторичного — абсцедирование и т.п.), а индивидуальной непереносимости лекарств, примененных для лечения этих состояний (антибиотиков сульфаниламидов или других противоинфекционных средств). Квалифицированный судебно-медицинский анализ должен способствовать выяснению ближайшей причины подобного состояния в каждом случае, что имеет большое значение для правильных выводов, а следовательно, и для выработки мер профилактики подобных состояний.

При обсуждении этиологической роли лекарств в происхождении аллергических поражений иногда возникает вопрос о возможности случайного совпадения развития подобных состояний с введением лекарств. Однако значительная частота подобных «совпадений», стереотипность их развития, рецидивирование при повторном введении того же самого препарата-антигена не позволяют согласиться с этой позицией. Наоборот, данные современной медицины подчеркивают учащение случаев сенсibilизации не только к биологически-активным высокоантигенным препаратам, но и к другим, менее активным веществам, давно применяемым с лечебной целью, например к камфоре, препаратам кальция, папаверину, глюкозе, аскорбиновой кислоте и т.п.

При оценке смертельных случаев аллергических реакций на лекарства поражает полное несоответствие тяжести клинического синдрома и его исхода очень небольшому количеству, а иногда и малой токсичности примененного препарата-антигена.

Больная К., 42 лет, длительно страдала парадонтозом, по поводу которого, начиная с декабря 1964 г., ей неоднократно проводилось лечение местнодействующими (кислород, алоэ, мараславин) и общеукрепляющими (витамины и алоэ парентерально) средствами с временным эффектом. Помимо того, с 1962 г. больная неоднократно лечилась по поводу различных заболеваний — фолликулярной ангины дважды, катара верхних дыхательных путей, обострения хронического холецистита и нормацидного гастрита, пояснично-крестцового радикулита, невроза сердца, а также ошибочно предполагавшегося ревматизма. В связи с этим ей вводились различные препараты, в том числе неоднократно бициллин, однократно левомецетин, сульфаниламиды, анальгин и др.

В ноябре 1968 г. во время лечения парадонтоза парентеральным введением алоэ у нее впервые появились признаки повышенной чувствительности к лекарству в виде плохого самочувствия, абдоминальных кризов и крапивницы почти после каждой инъекции. Эти состояния были расценены врачом как проявление лекарственной болезни, в связи с чем лечение алоэ было прекращено и в последующем больше не применялось. Все явления аллергии прошли без дополнительного лечения. Однако в дальнейшем аналогичные состояния стали возникать после окраски волос и применения стиральных порошков, поэтому больная перестала пользоваться этими средствами.

В июне 1971 г. больной был начат очередной курс лечения парадонтоза смазыванием десен мараславином, приемом хлористого кальция внутрь и парентеральным введением витамина С по 1 мл 5% раствора. Инъекции производились ежедневно, исключая воскресные и отдельные субботные дни, технически правильно и без осложнений. Первые 3—4 введения больная перенесла хорошо. Следующие 2—3 введения сопровождались кратковременными абдоминальными кризами, которые проходили через 2—3 часа без дополнительного введения лекарства. О появлении этих кризов больная не поставила в известность врача и медицинский персонал. Через 5—10 минут после очередной 7-й инъекции, произведенной на 17-й день лечения, у нее внезапно резко ухудшилось состояние: появились удушье, гиперемия лица, боли в эпигастриальной области, тошнота и рвота, потеря сознания, произвольные мочеиспускание и дефекация. Меры реанимации оказались неэффективными. Через 15 минут, не приходя в сознание, больная скончалась.

При судебно-медицинском исследовании выявлены признаки острой эмфиземы и отека легких, бронхорея, набухание и отек головного мозга с нижним ущемлением, острая дистрофия сердца и печени, венозное полнокровие внутренних органов, жидкая кровь в крупных сосудах.

При микроскопическом исследовании выявлены признаки расстройства периферического кровообращения, наиболее выраженные в мозге, легких, печени и селезенке, острые дистрофические изменения в нервных клетках и отек межучного вещества мозга, острый интерстициальный отек и очаги острой эмфиземы в ткани легких.

При судебно-химическом исследовании крови и внутренних органов умершей токсически действующих веществ не обнаружено. Ошибочное введение других веществ и воздушная эмболия исключены.

Имевшиеся данные позволили эксперту прийти к выводу о том, что больная 42 лет, сенсibilизированная к ряду химических веществ, умерла от анафилактического шока, остро развившегося после внутримышечного введения аскорбиновой кислоты. По-видимому, в процессе лечения у

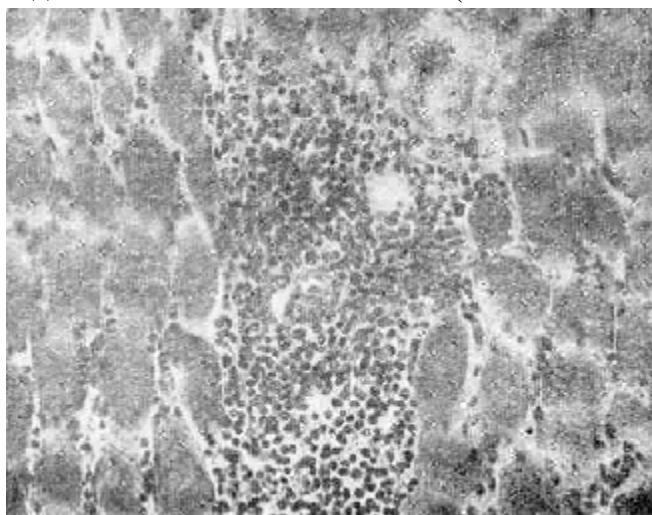


Рис. 19. Эозинофильный инфильтрат на месте введения пенициллина.

больной развилась повышенная чувствительность и к данному препарату. Об этом свидетельствует аллергический анамнез больной, сроки развития шока, характерная клиническая картина с абдоминальным кризом, приступом внезапного удушья и скоростижной смертью в течение нескольких минут после инъекции препарата. Неэффективность реанимационных мер обусловлена, возможно, не только тяжестью развившегося шока, но и наличием лекарства-антигена в мышечной ткани, что исключало возможность устранения его действия на организм.

Рассматривавшая данный случай комиссия сочла необходимым обратить внимание органов здравоохранения на отсутствие достаточно строгих показаний к применению аскорбиновой кислоты путем внутримышечных инъекций у лица, имевшего отчетливые проявления измененной чувствительности организма на лекарства и некоторые другие химические вещества. Данный пример иллюстрирует также положение о том, что сенсibilизация к высокоэнтigenным веществам способствует изменению чувствительности и к более простым химическим соединениям, каким является аскорбиновая кислота.

Судебно-медицинскому эксперту приходится также решать вопросы правильности применения лекарств-антигенов, показания к их применению и точности дозировок применявшихся лекарств. Ответы на эти вопросы обычно трудностей не вызывают, так как необходимые для этого сведения всегда содержатся в медицинских документах. У всех наблюдавшихся нами больных препараты назначались по более или менее веским показаниям, правильно и в соответствующих терапевтических дозах.

В то же время изучение медицинских документов позволило констатировать, что при назначении лекарств врачами недостаточно учитываются имеющиеся противопоказания к их применению. У сенсibilизированных лиц основным таким противопоказанием является плохая переносимость лекарств в прошлом. При специальном исследовании нами установлено, что у большинства больных в историях болезни содержатся данные о плохой переносимости препарата, вызвавшего осложнение. Однако эти данные лечащими врачами не были приняты во внимание при его повторном назначении.

Наконец, много вопросов обычно бывает связано с правильностью оказания больным медицинской помощи по поводу самих аллергических состояний. При оценке терапии медикаментозных аллергических состояний необходимо различать неотложную терапию в случаях острых аллергических реакций, в первую очередь анафилактического шока, и систематическое лечение в более затяжных ее формах.

Из всех проявлений лекарственной непереносимости анафилактический шок требует наиболее срочных мер, которые включают мероприятия по борьбе с коллапсом, бронхоспазмом и аноксией, а также по регуляции нервно-рефлекторной и сердечной деятельности. Появление даже малых признаков шока требует немедленного проведения следующих мер.

1. Больной должен быть немедленно уложен в положение с опущенным изголовьем и согрет.
2. Остатки препарата должны быть по возможности удалены из места его введения или же поступление его в циркулирующую кровь должно быть прекращено. Так, если лекарство вводилось в конечность, то надо немедленно наложить жгут выше места введения препарата, отсосать лекарство шприцем, если это представляется возможным, и промыть ткани в месте введения физиологическим раствором. Если наложить жгут нельзя, то, по мнению некоторых авторов, в особо тяжелых случаях допустимо прибегнуть даже к иссечению мягких тканей, где это возможно.
3. Немедленно ввести подкожно или внутримышечно 0,3—1 мл раствора адреналина 1:1000. При необходимости введение такой дозы препарата может повторяться каждые 5—10 минут до выведения больного из тяжелого состояния. В случаях особенно тяжелых реакций 0,2 мл этого раствора может быть введено медленно (в течение не менее 5 минут) внутривенно.
4. Внутривенно вводится свежеприготовленный раствор гидрокортизона 100 мг или соответствующее количество других стероидных препаратов, приходных для парентерального введения. По показаниям это количество гормона может быть введено повторно через час.
5. Парентерально систематически вводятся антигиста-минные препараты >1 в терапевтических дозах.
6. Если в клинической картине шока выражен или преобладает синдром бронхоспазма (а также спазма коронарных, брюшных или других сосудов), необходимо медленно (в течение 4—6 минут) внутривенно вводить 2,4% раствора аминофиллина по 5—10 мл в 20—40 мл 20—40% гипертонического раствора глюкозы каждые 10—15 минут до ликвидации этих признаков.

7. Если по отношению к плохо переносимому препарату имеются антитоды, то для их нейтрализации применяют лекарства-антигены. 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 антибиотиков, однако эффективность ее при этом незначительна.

8. Обеспечить больному вдыхание кислорода или карбогена желателно в кислородной палатке. По показаниям при нарушении акта дыхания производится трахеостомия, посредством которой осуществляется управляемое дыхание и отсасывается жидкость из верхних дыхательных путей.

Оказание медицинской помощи больным во время лекарственного анафилактического шока проводится не всегда правильно. Так, анализ 46 случаев шока, проведенный Ю. П. Бородиным в 1964 г., показал, что андреналин и антигистаминные препараты были применены лишь у $\frac{1}{4}$ больных. Почти у всех больных лечение шока начиналось введением камфоры, кофеина или каких-либо других препаратов. Подобные факты продолжают встречаться и до последнего времени.

П.Л. Сухинин с сотрудниками (1968) сообщили о 2 случаях смерти от лекарственного анафилактического шока, наступившей вследствие несвоевременного оказания помощи и недостаточного использования противошоковой антиаллергической терапии. В обоих случаях не была применена парентеральная терапия глюкокортикоидами.

Стероидные гормоны отчетливо купируют многие проявления лекарственной аллергии. Обычно при применении этих препаратов у больных уже на 2—3-й день лечения уменьшаются боли в суставах, бледнеет и исчезает сыпь, критически снижается, часто до стойко нормальной, температура, быстро исчезают отеки и регрессируют поражения внутренних органов, а также нормализуются лабораторные показатели активности процесса.

При тромбоцитопенической пурпуре и гемолитической анемии во время кризов, угрожающих жизни больных, должны быть применены стероидные гормоны. Как известно, это пока единственное действенное средство, особенно при необходимости производить трансфузии крови или ее компонентов.

Экспертиза аллергических состояний при укусах насекомыми

Случаи внезапной смерти после укусов и ужалений различными насекомыми достаточно известны в быту и судебно-медицинской практике. Как правило, подобные состояния развиваются по механизму анафилактического шока, реже они являются следствием токсического действия яда насекомых. Сенсибилизация к веществам-антигенам, входящим в состав секрета жала насекомых, относится к числу довольно распространенной среди людей. Так, по отношению к пчелам она выявлена приблизительно у 2% лиц из числа обследованных (Thompson, 1942). Hudson и сотрудники (1960) у 65% жителей Калифорнии, где отмечается особенно высокая зараженность блохами, обнаружили положительные кожные пробы на секрет жала блох. В США только за 5 лет (1950—1954) было зарегистрировано 86 смертельных исходов при укусах различными перепончатокрылыми насекомыми (Parrish, 1959).

Наибольшее число подобных состояний связано с ужалениями пчел и ос. Однако тяжелые ангионеврозы и шоковые состояния возникали и после укусов другими насекомыми. Так, Crier (1962) сообщил о грудном ребенке с генерализованной крапивницей, развившейся у девочки во время пребывания в другом городе.

Развитие крапивницы ошибочно связывали с непереносимостью пищевых факторов, хотя коррекция диеты не улучшила ее состояния. Крапивница исчезла полностью через несколько дней, когда девочка вернулась домой. Специальное исследование показало, что причиной крапивницы были укусы клопов в гостинице, где девочка жила в течение нескольких дней.

Анафилактический шок от укусов клопов наблюдали P. Blamoutier и J. Blamoutier (1958) и Crier (1962), от укусов клещей рода *Pediculoides Ventricosus* — Miruadser (1966).

Материалы Комитета по аллергии к насекомым США, опубликованные в марте 1963 г. (Ann. Acad. of Allergy), подтверждают возможность аллергических реакций после укусов различными насекомыми.

Установлено, что одни лица сенсибилизированы к секрету одного, другие — одновременно к секрету многих видов насекомых. Клинические проявления аллергических реакций на укусы насе-

комыми бывают многообразны, причем можно отметить как избирательные, так и полиморфные реакции. Так, укусы mosкитов вызывали преимущественно гигантские местные отеки или анафилактический шок с потерей сознания. Среди 1477 рассмотренных комитетом больных было 837 мужчин и 640 женщин. Среди пораженных чаще всего были дети в возрасте от 6 до 12 лет. По клиническим проявлениям исключительно местные реакции были у 197 человек, одновременно местные и общие — у 243 лиц. У 31 человека аллергия развивалась по типу замедленных реакций без предшествующих острых местных или общих симптомов, у 97 лиц имелась как замедленная, так и немедленная реакция. Тяжелые реакции отмечены у 374 человек, причем у 224 из них с потерей сознания. Реакции средней тяжести были у 632 больных. Смертельный исход имел место у 31 (2%) человека. Из 1477 человек укусы различными видами ос имели 684 человека, пчел 425 человек, шершней 39 человек, различными другими насекомыми 81 человек, укус неизвестными насекомыми 248 человек. Смертельные исходы были соответственно у 11 (1,7%), 12 (3%), 1 (0,3%), 2 (0,5%) и у 5 (2%) человек. В основе патогенеза патологических состояний, возникающих при укусах насекомых, лежат иммунологические механизмы. Как известно, в ткани человека при укусе его насекомыми попадает содержимое желез жалящего аппарата. В составе этого содержимого у многих насекомых входят как высокотоксичные, так и антигенные вещества. При этом у одних насекомых (скорпион, каракурт, тарантул, фаланги и др.) в секрете желез преобладают токсические вещества, у других (пчелы, осы, москиты) — антигенные. Токсическое действие секрета желез мелких насекомых (блохи, клопы, вши и др.) обычно не может быть выявлено вследствие малого количества секрета, выделяемого одним насекомым (Frazier, 1969).

Состав антигенов секрета большинства насекомых точно не известен. Наиболее изучен он у пчел. Установлено, что при укусе пчелы в организм человека вводится 0,0002—0,0003 г (до 0,0008 г) секрета, выделяемого длинной нитевидной железой ее жалящего аппарата. Это густая прозрачная жидкость кислой реакции с удельным весом 1,131. Секрет богат белками. В его состав входят также гистамин (около 0,4%), органические летучие и нелетучие кислоты, соли магния, меди, кальция и некоторых других металлов. Секрет обладает некоторыми антибактериальными свойствами.

Значительную часть белков секрета составляют ядовитый белок типа протамина — мелитин (молекулярный вес около 35 000), гиалуронидаза, фосфолипаза А и балластные вещества. Токсичность секрета жалящего аппарата, оправдывающая его название «пчелиный яд», зависит от присутствия мелитина и отчасти фосфолипазы А. Смертельная доза пчелиного яда для взрослого человека составляет не менее 0,2 г, т.е. содержимое 500—1000 одновременных ужалений. В токсических дозах мелитин обладает нейротропным и холинолитическим действием, фосфолипаза — сильным цитолитическим, в том числе гемолитическим действием, а также способностью инактивировать дегидрогеназы и тромбопластин, что резко нарушает свертываемость крови.

При парентеральном введении этих веществ нейтрализующих антитоксинов не возникает, повторные ужаления пчел вызывают только фармакологическое привыкание. В механизме действия токсина высвобождение гистамина значения не имеет.

Токсин и вещества, вызывающие аллергию при повторных ужалениях пчел, не тождественны. Полагают, что антигенные свойства пчелиного яда обусловлены в основном наличием гиалуронидазы и так называемых балластных веществ. Ферменты пчелиного яда — гиалуронидаза и фосфолипаза А — у кролика вызывают образование антител. Аллергические реакции на ужаление пчел поддаются воздействию антигистаминов.

«Яд» ос является комплексной смесью общих и индивидуальных антигенов. Между антигенами ос и пчел существуют перекрестные реакции.

Особенности аллергенов других насекомых подробно не изучены. Полагают, что многие из них близки веществу кутикулы (хитин, шелк и т.п.). В состав кутикулы входят белки, углеводы и содержащие серу вещества. Выделяемые из тела насекомых антигены растворимы в воде, термостабильны, не диализируют и не вызывают на коже специфических ранних и поздних кожных реакций. Пыль почвы содержит много аллергенов насекомых. Шелк, образуемый некоторыми насекомыми, также, вероятно, является аллергеном: лица, сенсibilизированные к шелку, иногда реагируют на аллергены насекомых, и наоборот.

Истинные отравления пчелиным ядом встречаются сравнительно редко.

Клиническая картина интоксикации секретом жала пчел характеризуется нарастающим местным отеком мягких тканей и слизистых оболочек, бредом, судорогами, многократной рвотой,

падением артериального давления, шумным дыханием Куссмауля, а также нарастающей клинической картиной острой сердечно-сосудистой недостаточности и отека легких. Отравление пчелиным ядом характеризуется лейкоцитозом, как это выявлено и в эксперименте. Клиническая картина развивается постепенно, нередко в течение нескольких часов или суток, и характеризуется довольно отчетливой стадийностью. Тотчас после укуса наступает латентный период, продолжающийся от нескольких минут до одного часа в зависимости от полученной дозы яда, затем отмечают период выраженных проявлений интоксикации, по окончании которого наступает период выздоровления или вторичных осложнений. В большинстве, тяжелых случаев наступает смерть, в легких случаях больные выздоравливают.

В случае повышенной чувствительности к пчелиному яду (врожденной или приобретенной) тяжелые реакции вызывают обычно несколько или даже одно ужаление пчелы. Аллергические реакции на единичные укусы насекомых особенно участились в последнее время в связи с отчетливым изменением реактивности организма современного человека.

Организм сенсibilизированного человека реагирует на введение пчелиного яда сложным симптомокомплексом, в котором различают местные и общие реакции. В месте введения пчелиного яда развивается асептическое воспаление с сильным отеком, инфильтрацией и некрозом тканей. Местные реакции клинически выражаются отеком, покраснением и болями в области укуса. Общие симптомы связаны с развитием признаков шока — падением артериального давления, эритроцитозом, спазмом гладкомышечных органов и др.

Общие реакции возникают сразу после укуса и даже в течение минуты после него. Они проявляются распространенной крапивницей, ангиокевротическим отеком, головной болью, рвотой, болями в животе, одышкой, часто коллапсом. Тяжелейшие реакции протекают как смертельный анафилактический шок (de los Santos, 1965). Scheneken с соавторами (1953) нашли в литературе описание 10 таких смертельных случаев, причем в большинстве из них причиной смерти явился отек легких. Смерть наступала в пределах часа, у большинства в течение 30 минут. Только в одном случае смерть наступила через 15 суток. Zadina и Tesar (1957) описали случай смерти от отека мозга и стаза крови во внутренних органах после укуса пчелы. При вскрытии у погибшего была выявлена персистирующая вилочковая железа.

Течение реакций на укусы насекомых различно. У большинства специально обследованных больных установлено, что все они в предыдущие годы хотя бы один раз были укушены насекомыми без каких-либо местных или общих реакций. Только у 4 из 25 лиц реакции наступили при первом же укусе насекомыми.

Gronemeyer (1957) считает, что при повторных укусах механизм реакций соответствует классическим опытам Рише. При этом через 10—12 дней наступает иногда поздняя реакция, которая гистологически соответствует феномену Артюса. В то же время при реакциях замедленного типа может быть и ранняя реакция. Обнаружение свободно циркулирующих антител методом Праустница—Кюстнера удается часто при ранних реакциях.

Диагноз в легких случаях прост. Он основывается на данных анамнеза типичной клинической картины и результатах кожных проб с ядом насекомых. Hodek (1960) обобщил данные о 25 наблюдавшихся им больных с аллергическими реакциями на ужаления пчел и ос. Клинически реакции выразились генерализованной крапивницей, бессознательным состоянием — у 16, одышкой — у 11, поносом — у 10, ангиокевротическим отеком — у 9, рвотой — у 10, головной болью — у 4, болями в животе — у 3, парестезиями — у 3 лиц. Кожные пробы с экстрактом яда пчелы и др. у всех больных оказались резко положительными.

В частоте укусов насекомыми и реакциях на них отмечается четко очерченная сезонность. В связи с применением пчелиного яда для лечения некоторых заболеваний во все времена года за последнее время такая сезонность стирается. Тяжелые реакции на препараты пчелиного яда чаще бывают у больных, сенсibilизированных предшествующими ужалениями пчел, как это можно проследить на следующем примере.

Больная. 35 лет, врач, имевшая во время беременности эклампсию. Несколько лет назад (точно время не указано) ее ужалила пчела в подошву. В течение нескольких дней в области укуса была отечность. В 1954 г. после повторного ужаления пчелы в указательный палец у больной снова отмечалась обширная местная реакция. Через 14 дней после этого ее вновь ужалила пчела в голову. Жало было тотчас же удалено, однако в течение 5 минут появилась сильная гиперемия кожи головы и шеи, которая исчезала очень медленно. Еще через 2 недели больную ужалила пчела в мизинец и в голову. Наступил коллапс. Больной давали адреналин и кальций. В течение часа все проявления аллергии стали развиваться обратно, но на следующую ночь у больной появились боли в животе и кратковременные маточ-

ные схватки. Через 4 дня после этого больную укусила пчела еще раз; реакции не было, однако приблизительно через неделю после этого без особой внешней причины у больной возник коллапс и развился паралич одной половины лица.

В семье больной аллергических заболеваний не было. Сама больная в прошлом имела аллергию к анестетическим веществам.

При аллергии, связанной с укусами насекомых, так же как и при любой другой аллергии, могут возникать одновременно признаки как замедленных, так и немедленных реакций.

Клиническая картина аллергических реакций на укусы насекомых, в частности пчел, разнообразна — от исключительно местных, обратимых поражений до распространенных общих симптомов, вплоть до смертельного шока. Преимущественно местные изменения описаны В.И. Приходько (1967).

Больная Ж., 41 года, педагог, страдала хроническим, часто рецидивирующим правосторонним пояснично-крестцовым радикулитом. Ввиду отсутствия стойкого эффекта от медикаментозного и физиотерапевтического лечения больная решила в домашних условиях лечиться пчелиным ядом. Через 10 минут после одного ужаления в область средней части правого бедра появилась резкая местная реакция в виде припухания в центре участка укуса пчелы, гиперемии и отека окружающих тканей. Через 15 минут больная обратилась за медицинской помощью. Пчелиное жало было извлечено, однако местная реакция усиливалась, появились тошнота, рвота, сердцебиение, одышка, чувство стеснения в груди, температура до 38,2°, тенденция к снижению артериального давления. Введен 1 мл адреналина. Через 3 часа общее состояние больной несколько улучшилось, однако местные явления прогрессировали. Через час на месте укуса пчелы образовался инфильтрат диаметром 8 см с большим волдырем в центре и более мелкими по периферии; через 3 часа количество крупных волдырей увеличилось, их общая площадь составляла 108x120 мм, появились новые мелкие волдыри величиной с просыное зерно. При пальпации волдыри очень плотные, безболезненные. Окружность средней трети бедра справа 68 см, слева 48 см. Отмечена выраженная реакция со стороны паховых лимфатических узлов справа. Анализы крови и мочи без патологии. Через сутки общее состояние больной стало удовлетворительным. На 4-й день произошло вскрытие волдырей, отечность и гиперемия тканей уменьшились. Отечность тканей правого бедра полностью исчезла на 6-й день. Через 6 месяцев кожа пораженного участка была белесоватой.

Иногда местные реакции могут быть причиной неожиданной смерти людей и последующего судебно-медицинского разбирательства, как это имело место в наблюдении Vegelin (1933).

Мужчина 40 лет был ужален пчелой в шею. Жало было быстро удалено. На месте ужаления образовался незначительный видимый отек, пострадавший почувствовал стеснение в груди, резко посинел и умер через 20 минут. Перед смертью он задыхался и был крайне возбужден. На секции: тело покойного было испещрено и синеватыми и красными пятнами, глаза выпячены из орбит. Вскрытие трупа произведено через 17 часов после смерти. Установлено, что ужаление пчелы произошло на правой стороне шеи. Констатированы отек правой миндалины, мягкого неба и язычка, гиперемия органов шеи, мозга и его оболочек, отек легких, полнокровие селезенки, печени, почек; кровоизлияния в слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, а также незначительный склероз краев сердечных клапанов, умеренный коллоидный паренхиматозный зоб, гидроцелез. Кровь в полостях сердца и сосудах была жидкая.

При микроскопическом исследовании кожи в месте ужаления обнаружен дефект эпидермиса диаметром 0,1 мм, содержащий кусок отломившегося стилета жала. Под поверхностью кожи, на глубине 2 мм, выявлен другой кусок жала, который перфорировал капиллярный сосуд, в окружающих этот сосуд тканях было несколько эритроцитов. Отмечен отек и гиперемия сосудов. Эритроциты нормальной формы, с обычным содержанием гемоглобина. В коже вокруг повреждения некротические участки, окруженные лейкоцитами.

При общих реакциях у больных могут наблюдаться самые различные проявления аллергических состояний — зуд, распространенная крапивница, приступы бронхиальной астмы, сосудистые проявления со всеми вытекающими отсюда состояниями.

Milne (1949) наблюдал возникновение инфаркта миокарда на почве аллергического коронарита после повторного ужаления пчел.

У мужчины 49 лет в прошлом (несколько лет назад) после ужаления осы отмечался генерализованный ангионевротический отек немедленно после укуса. После повторного укуса пчелой в лодыжку в течение 10 минут у пострадавшего появились рвота, диарея, профузный пот и сильные за грудиные боли — «сковывало обручем вокруг груди». Одновременно развились тяжелый ангионевротический отек лица и крапивница. На следующий день эти явления уменьшились, за исключением болей в области сердца, которые держались еще 2 дня. В это время была лихорадка и одышка. Через несколько недель отмечалась только диспноэ без изменений показателей функции легких и артериального давления. Предположительный диагноз инфаркта миокарда подтвержден данными ЭКГ.

Хорошо прослеженные клинические наблюдения случаев тяжелых реакций на ужаления пчелами позволяют заключить, что в патогенезе многих из них лежат механизмы приобретенной аллергии. При этом нередко первые укусы насекомых переносятся хорошо, но сенсибилизируют организм. Тяжелые состояния у подобных больных возникают лишь при повторных укусах. Однако известны тяжелые и даже смертельные состояния после первых же укусов насекомых (Авиасор, 1930; Vegelin, 1933, и др.). Это может быть связано, с одной стороны, с наличием перекрестных реакций между секретами жалящего аппарата различных насекомых. Подобные перекрестные реакции вследствие антигенной близости секрета для пчел и ос доказаны. Нельзя исключить наличие

этих реакций и для секрета других насекомых, предшествующие укусы которых могли сенсibilизировать организм. С другой стороны, пока еще нельзя исключить полностью наличие врожденных состояний повышенной чувствительности (идиосинкразии) к секретам насекомых. Примером этому может служить следующее наблюдение М.Л. Авиасора (1930).

Женщина-врач, цветущего возраста, ничем особенно никогда не болевшая, была ужалена пчелой (шершнем) в теменную область. Вначале женщина отметила лишь боль на месте ужаления, а затем минут через 5 сказала, что ей дурно, и потеряла сознание. Через 20 минут после этого осмотрена врачом. На месте укуса имелась небольшая отечность. Общее состояние больной было тяжелым: без сознания, лицо и слизистые оболочки интенсивно синюшны, челюсти крепко стиснуты, дыхание клокочущее, в углах рта небольшое количество пены. Пульс нитевидный, не сосчитывается. Границы сердца в пределах нормы, тоны несколько приглушены, еле выслушиваются. Живот мягкий, при пальпации и перкуссии нормальный. В легких единичные сухие хрипы. Больной подкожно введено несколько ампул камфоры, на место ужаления наложен тампон с нашатырным спиртом. Приблизительно через полчаса больная стала приходить в себя: улучшился пульс, проявились тоны сердца, исчез цианоз и медленно стало возвращаться сознание. За это время были ложные позывы ко рвоте, дважды действовал кишечник (кал был обычного цвета и формы). В течение дня больная оставалась в постели. Вечером температура повысилась до 37,5°. Обо всем происшедшем имела лишь смутное представление.

Интоксикация пищевая или случайная исключены. Автор подчеркивает неожиданность всего происшедшего, возникновение тяжелого состояния после ужаления одной пчелы среди полного здоровья. Он полагает, что такая тяжелая картина могла быть связана или с локализацией укуса в теменной области головы, или с особой имевшейся у больной чувствительностью к жалу пчел.

Под влиянием повторных ужалений может развиваться не только состояние сенсibilизации, но и толерантность (десенсibilизация?). После неоднократных укусов насекомыми иногда развивается привыкание к ним, с полной нечувствительностью человека к повторным укусам. Так, пчеловоды, жители местностей или квартир, где имеется много насекомых (комаров, клопов, блох и т.п.), часто бывают нечувствительны и даже иммунны к укусам насекомых. Удастся и специфическая искусственная десенсibilизация повторными прививками антигена насекомых, например для пчел внутрикожным или подкожным введением пчелиного яда (Stauffer, 1944; Santos, 1965) и цельным экстрактом пчелы. Имеются и случаи врожденной толерантности к укусам насекомых. Так, М. Ф. Козлацка (1949) наблюдала случай, когда мужчина, не имевший иммунитета к яду, перенес 600 одновременных ужалений пчел.

Для решения вопроса о причине смерти при ужалениях пчелами необходимо тщательно ознакомиться с обстоятельствами происшествия (время года, место обнаружения ужаленного, наличие пасеки и др.). При наружном исследовании трупа следует учитывать наличие отека кожных покровов в местах ужалений, а также мелких овальных красноватых пятен, не возвышающихся над уровнем кожи. В центре этих пятен обнаруживаются пчелиные жала в виде черных точек; они с трудом удаляются пинцетом, представляют собой тонкий, мелко зазубренный стилет, с острым концом, уходящим в глубь кожи, и оборванным тупым концом, выступающим над уровнем кожи.

При внутреннем исследовании имеют значение резкое полнокровие внутренних органов, наличие жидкой крови в полостях сердца, мелкоточечные кровоизлияния на слизистых оболочках дыхательных путей и желудка, отек мозга и легких, а также ангионевротические отеки различной локализации (Vegelin). Исследованием трупа должны быть исключены другие заболевания, которые могут быть причиной смерти.

Методы химического обнаружения пчелиного яда в органах трупа не разработаны.

Экспертиза аллергических состояний при воздействии температурных факторов

В настоящее время повышенная чувствительность к температурным воздействиям (теплу или холоду) не считается редкостью. Природа антигена при подобных воздействиях пока не установлена, однако число подобных наблюдений все возрастает.

В судебно-медицинской практике преимущественное значение имеет экспертная оценка аллергии к холоду. Механизмы патогенеза, клинические проявления и условия развития холодовой аллергии существенно отличаются от аналогичных данных при синдромах переохлаждения или замерзания.

Человек, как правило, хорошо переносит низкую температуру окружающей среды. Как с очевидностью показал опыт работы людей в Арктике, понижение окружающей температуры до 60° и ниже не изменяет температуру тела человека. Существенным стабилизирующим фактором при этом является одежда, соответствующая климату и сезону. В случае несоответствия одежды окружающей среде наступает охлаждение тела, под влиянием которого в организме возникают различные приспособительные, а позднее и патологические изменения.

Температура окружающей среды ниже 0° в начальной фазе действует на организм возбуждающе: компенсаторно усиливается обмен веществ, учащается дыхание, ускоряется кровообращение, уменьшается теплоотдача. В тех случаях, где эти меры оказываются недостаточными, температура тела человека начинает понижаться. При этом основные жизненные функции (дыхание, кровообращение, обмен) также постепенно понижаются, реактивность и рефлекторная деятельность нервной системы уменьшаются, терморегуляция нарушается. Это фаза начального угнетающего действия холода на кору мозга, подкорковые центры и все органы тела. Одновременно с этим понижается способность тканей поглощать кислород вследствие, как полагают, изменения условий действия ферментов, которые особенно чувствительны к постоянству внутренней среды организма. Между тем, как известно, по содержанию кислорода венозная кровь замерзающих приближается к артериальной. Эти изменения способствуют развитию паралича центральной нервной системы.

Вместе с тем в процессе умирания от переохлаждения организм потребляет все запасы «горючего». Поэтому одним из основных показателей смерти от холода является почти полное исчезновение из тканей гликогена, а также сахара в печени. Это так называемое тепловое истощение приводит к дальнейшему нарушению обмена, что еще больше усугубляет кислородную недостаточность тканей. Смерть от переохлаждения наступает медленно. Потере сознания предшествует чувство крайней усталости и непреодолимая склонность ко сну. Человек умирает тогда, когда температура его тела понижается до 24°. Замерзает всегда уже труп. Замерзание может подвергаться и труп человека, погибшего от любой другой причины.

Специфических морфологических изменений, характерных для смерти от переохлаждения, нет. Однако совокупность ряда признаков, выявляемых на секции, создает характерную картину, позволяющую высказывать достаточно уверенно предположение о смерти от переохлаждения. К таким признакам относятся при наружном исследовании поза трупа, напоминающая зябнувшего человека, наличие на лице и ногах ссадин, нередко с кровоподтеками, возникающих вследствие повторных падений от слабости, симптомы ознобления вследствие длительного действия холода или отморожения локализующиеся на коже непокрытых частей тела. Очаги ознобления представляют собой участки кожи синюшного цвета, слегка припухшие, тестоватые при пальпации, на разрезе сочные, с большим количеством красных точек. Нередко можно выявить четкую границу между ознобленными и нормальными участками, например кистей руки от предплечий, покрытых одеждой. Участки отморожения встречаются обычно на выступающих частях тела — на подбородке, щеках, кончике носа и др.

При внутреннем исследовании обнаруживают расхождение швов черепных костей (Ф.Д. Краевский, 1860), которые возникают уже после смерти при промерзании содержимого черепа; выраженное полнокровие мозга и оболочек, резчайший отек мягкой мозговой оболочки и увеличение количества жидкости в желудочках; переполнение кровью сердца при отсутствии в нем патологических изменений; в слизистой оболочке желудка часто выявляются множественные мелкие геморрагии (пятна Вишневого) округлой формы, размером от точки до горошины, реже линейно-извилистого вида, располагающиеся по верхушкам складок слизистой оболочки. Пятна эти имеют темный цвет с красным оттенком. Число их бывает от одного до многих десятков. Если смерть от переохлаждения наступает быстро, то этих геморрагий не бывает. У детей они также обычно отсутствуют. По данным М.И. Касьянова (1952), в основе происхождения пятен Вишневого лежат трофические нарушения, связанные с воздействием холода на центральную нервную систему, в частности солнечное сплетение (А.С. Игнатовский, 1910), следствием которого является спазм сосудов желудка, кровоизлияния в его стенку и образование на их месте эрозий от последующего действия желудочного сока. Под микроскопом пятна Вишневого имеют инфарктообразный вид. Их можно выявить и в стенке двенадцатиперстной кишки, однако невооруженным глазом они там не видны. Аналогичные ангиоспастические явления обнаруживаются в селезенке, почках и яичках.

При гистологическом исследовании наиболее типичной находкой при медленной смерти от переохлаждения является отсутствие гликогена и сахара в ткани печени.

Переохлаждения, как правило, имеют случайный характер и судебным экспертам приходится иметь дело главным образом с несчастными случаями. При этом чаще всего переохлаждения возникают у ослабленных и истощенных лиц — детей, стариков и т.п. Считается, что смерть от холода наиболее характерна для мест с холодным климатом. Однако встречаются замерзания и тогда, когда температура воздуха около 0° сочетается с дождем и снегом, что нередко встречается в местах умеренного и даже теплого климата. Особенно опасно действие холода в периоды таяния снега. Переохлаждения, главным образом местные обморожения, могут наблюдаться и у лиц, имеющих дело с «сухим льдом» (твердая углекислота) или с жидким воздухом. При действии сухого льда участок кожи становится белым, теряет эластичность, твердеет в соответствии со степенью замораживания. Процесс этот безболезненный. Оттаивание более болезненно, чем замораживание: обмороженная область при согревании становится эритематозной и, если обморожение было серьезным, быстро покрывается пузырьем или пузырьками. Бывшее обморожение обычно заживает поверхностным рубцом. Тяжелые местные обморожения могут привести к гангрене и разрушению кости. В судебно-медицинской практике известен случай смерти ребенка от местного замораживания головы сухим льдом, использованного для заполнения пузыря, положенного на голову.

Теория физической аллергии сложна. Большинство второе придерживаются представления о том, что под влиянием физического раздражения, в частности холода, в коже возникают вторичные эндогенные антигены, опускают, что вторичный антиген возникает и у здоровых лиц под влиянием даже малых физических раздражений. Полагают, что образующиеся под влиянием физических раздражений метаболиты являются скорее нормальными, чем патологическими продуктами обмена. Образование вторичных антигенов в ответ на воздействие таких продуктов хотя и возможно, но пока не доказано. Ни при одном виде физической аллергии вторичные антигены, несмотря на все попытки, до сих пор не выявлены.

Между тем, если под влиянием физического воздействия не образуется вторичного антигена, то возникают существенные теоретические затруднения для объяснения того, каким образом происходит реакция между физическим «антигеном» и антителами. Не исключается, что физическое воздействие оказывает влияние на синтез глобулинов и при этом индуцирует через адаптированные энзимы специфическое, отвечающее на физическое раздражение, образование антител. В сенсibilизированных таким образом тканях, в первую очередь в коже, последующее действие соответствующего физического фактора активирует находящиеся в состоянии покоя антитела (теория активации антител) и приводит к возникновению патологических аллергических поражений.

Rajka (1966) полагает, что значительную роль в сверхчувствительности к холоду имеют энзимы или торможение функции энзимов, например ацетилхолина или гистаминазы. Оказалось, например, что при затормаживании гидролиза ацетилхолина концентрация его в тканях возрастает и возникают явления общей холодовой аллергии. Аналогичные изменения возникают и при нарушении обмена гистамина. Большинство же авторов полагают, что холод так изменяет нормальные компоненты клеток, что они начинают выступать в функции антигена и к ним образуются антитела (аутоантитела). При этом у больных можно выявить холодовые преципитирующие глобулины, располагающиеся при электрофорезе в первой части гамма-глобулиновой фракции. Присутствие аутогемолизина в крови больного может быть обнаружено также при помощи провокационных проб с охлаждением (проба Доната — Ландштейнера). При этом минутный контакт с пробиркой, наполненной ледяной водой, вызывает образование на коже пузыря с прозрачным содержимым. В отдельных случаях в охлажденной сыворотке больных обнаруживаются криоглобулины. Особенно высокие титры холодовых гемолизина в крови обнаруживаются при холодовой гемолитической анемии.

Повышенная чувствительность к холоду может возникнуть не только путем специфической сенсibilизации, но и под влиянием сенсibilизирующего воздействия различных других (параспецифических) факторов. Так, Kobacker и Parkhurst (1935) сообщили о сенсibilизации к холоду у трех сестер, возникшей после перенесенной кори. Хорошо известно параспецифическое, сенсibilизирующее к холоду действие сифилитической трепонемы. До сравнительно недавнего времени, как известно, выявление криоглобулинов в сыворотке крови считалось даже признаком латентного сифилиса. По мнению Rajka, холодовая сенсibilизация как у детей, так и у взрослых может возникать в связи с различными заболеваниями, например острыми поражениями органов брюшной полости (аппендицит, брюшной тиф), очаговой инфекцией (холецистит) или с гельминтозами. В отдельных случаях холодовая сенсibilизация может возникать и в связи с лекарственной болезнью, а также с другими аллергическими заболеваниями, как это известно для механической, тепловой или дистрофической крапивницы.

Изредка сенсibilизация к холоду бывает наследственной и проявляется тотчас после рождения. Наследственная передача такой сенсibilизации не связана с полом. Так, Urbach с сотрудниками (1941) наблюдали достоверную холодовую крапивницу на протяжении четырех поколений более чем у 20 членов разного пола одной семьи.

Экспертное заключение об аллергической болезни от охлаждения основывается на данных тщательно собранного анамнеза и клинических проявлениях имевшегося патологического состояния или характеристике смерти пострадавшего.

В анамнестических данных имеет значение профессия пострадавшего, так как обычно переносимость к холоду возникает у лиц, связанных по характеру работы с постоянным или частичным охлаждением — шахтеры, сторожа, дворники, маляры, стрелочники, охотники, пловцы, футболисты, торговые работники и др. Однако от холодовой аллергии пострадать могут и лица, подвергшиеся случайному охлаждению в сырую ветреную погоду. В анамнезе таких лиц большое значение имеют указания на повышенную чувствительность к холоду в прошлом — рецидивы холодовой крапивницы, астмы и др., а также продолжительный контакт с холодом во время дальних поездок на открытом транспорте, длительных прогулок или пеших переходов, охоты — и на случайное охлаждение ног и т.п. Из анамнестических данных необходимо также обращать внимание на имевшее место в прошлом эпизодическое или стойкое малокровие (холодовая гемолитическая анемия), частые познобливания или ознобы, внезапные, как бы беспричинные повышения температуры или длительный субфебрилитет, абдоминальные кризы со схваткообразными болями в животе, тошнотой, рвотой, не связанными с погрешностями в диете.

Под влиянием охлаждения у сенсibilизированных к холоду лиц могут возникать различные

клинические проявления аллергических реакций как немедленного, так и замедленного типа. К ним принадлежат связанные с воздействием холода зуд и гиперемия кожи, крапивница и ангионевротические отеки, разнообразные дерматиты и артропатии, бронхиальная астма и гемолитические состояния, а также пароксизмы острой сосудистой недостаточности.

Холодовые зуд и эритема кожи чаще всего встречаются у мужчин, особенно в местностях с холодным климатом. Рецидивы этого состояния обычно возникают при осенней и сырой погоде. Холодовыми зуд и дерматиты признают лишь тогда, когда они действительно вызываются действием холода. Случаи неблагоприятного действия охлаждения на дерматиты другой природы в эту группу не относятся.

Холодовая крапивница известна как у детей, так и у взрослых (Dieckhoff, Arndts, 1959). Нередко она присоединяется к другим аллергическим состояниям физического происхождения, например к механической или тепловой крапивнице, фотодерматозу и т.п. Совместное существование холодовой и тепловой крапивницы возможно и у одного и того же лица. При этом диапазон температуры, к которой чувствителен организм, может быть очень широким — от 0 до 42° в почти непрерывном ряде. Холодовая крапивница может располагаться соответственно сетчатости мраморной кожи.

Довольно часто сенсibilизированными к холоду оказываются слизистые оболочки. При этом во рту, глотке и пищевode под влиянием, например, питья холодной воды при употреблении мороженого возникают уртикарные реакции с набуханием языка и губ, а изредка и более глубокие тканевые изменения. Так, в случае, приведенном Crier (1962), чувствительный к холоду ребенок погиб от асфиксии, вызванной отеком гортани и глотки, развившейся тотчас же после того, как мальчик вошел в воду плавательного бассейна. Duke (1924) сообщил о больном 43 лет, который страдал Холодовым дерматитом в течение 5 месяцев. Больной отмечал, что соприкосновение его лица с холодным ветром является причиной опухания языка, щек, век и ушей усиленного слезотечения, зуда век, чиханья и кашля. Питье холодной воды у этого больного вызывало боль во рту, глотке, пищевode и желудке. Однажды после длительного контакта с холодом у него развился тяжелый холодовой шок, потребовавший срочной медицинской помощи. О том, что холод может вызывать тяжелый приступ бронхиальной астмы, хорошо известно. Приступ астмы может возникнуть не только при местном воздействии холода на ткани дыхательного тракта, но и на другие части тела. Так, в условиях клинического эксперимента (Mathov, 1950) приступ бронхиальной астмы возникал при погружении руки в холодную воду. При наложении жгута на погруженную в воду руку приступа астмы не возникало. После снятия жгута развивался приступ, требовавший применения противоастматических средств. У ряда лиц, чувствительных к холоду, после контакта с ним возникают приступы лихорадочного состояния. Температура в подобных случаях, по наблюдениям Horton (1934), повышается до 38,6°. Особенно очевидно связь такой лихорадки с холодом отмечалась им в условиях клинического провокационного эксперимента. Так, у сенсibilизированной к холоду женщины 45 лет развилась тяжелая общая реакция после погружения руки в холодную воду. При этом температура тела у нее повысилась с 34,4 до 38,6°.

Хорошо известна также гемолитическая болезнь от охлаждения, вплоть до тяжелой ее формы — пароксизмальной гемоглобинурии (Н.М. Кончаловская, 1953; Е.Л. Назаретян, 1954). Наблюдающаяся при холодовой гемолитической анемии гемоглобинемия и гемоглобинурия являются свидетельством чрезвычайно большого и быстрого распада эритроцитов, так как способность организма переводить гемоглобин в билирубин очень велика. Именно поэтому желтуха при острой гемолитической анемии от охлаждения (гемолитическая желтуха) обнаруживается нечасто. Какой-либо определенной зависимости между степенью тяжести гемолиза и степенью желтухи, как, кстати сказать, и других симптомов (увеличение селезенки, анемизации, ретикулоцитоза), не выявлено. В тех случаях, где холодовая гемолитическая болезнь у человека протекает в мягкой форме, можно находить признаки длительно существующего гемолиза.

Острый гемолитический криз на почве охлаждения, который наиболее часто служит причиной внезапного нарушения здоровья или приводит к довольно неожиданной смерти, клинически напоминает острое инфекционное заболевание с приступом озноба, повышением температуры до 40°, рвотой, схваткообразными болями в животе (главным образом в обоих подреберьях) и в поясничной области, с желтушностью склер и кожи, увеличением печени и селезенки. Нередко болезнь принимают за острое отравление, пищевую токсикоинфекцию или острый живот. Количество гемоглобина в крови при этом за короткий период может понизиться до 10 единиц. Сыворотка крови

таких больных содержит повышенное количество непрямого билирубина. Содержание стеркобилина в кале после приступа гемолиза резко повышается. Моча во время приступа может иметь интенсивную окраску от темно-вишневого до коричневого или почти черного цвета; в осадке могут обнаруживаться глыбки гемоглобина и гемоглобиновые цилиндры при отсутствии эритроцитов. Через несколько часов после приступа моча становится светлее, гемоглобин из нее исчезает.

В периоды между приступами гемолиза все явления гемолитической анемии нередко отсутствуют полностью. Диагноз холодовой аллергии в подобных случаях ставится по анамнестическим данным, а подтверждается у пострадавших холодовой пробой или выявлением Холодовых антител в крови, у погибших — результатами морфологического исследования.

Важнейшие патологоанатомические изменения при гемолитическом пароксизме сводятся к следующему. В селезенке обнаруживается гиперплазия фолликулов, расширение венозных синусов с фагоцитозом со стороны береговых клеток или свободных макрофагов; очаговые некрозы стромы. В некоторых случаях выявляется интенсивная реакция на железо, диффузная или в виде зерен. В печени обнаруживаются некроз и нередко отложения железосодержащего пигмента. В почках клубочки бывают мало изменены, но капсула их может быть растянута и содержать слущенный эпителий и зернистый распад. Экссудат, эпителий и базальная мембрана дают реакцию на железо (гемосидерин). Извитые канальцы расширены, эпителий их утолщен, представляет собой различные степени перерождения, вплоть до некроза очагового или более распространенного. В просвете канальцев может обнаруживаться белковая, прокрашенная гемоглобином субстанция, иногда сетчатой или фибриллярной структуры. Эритроциты часто в виде распада, при этом видны гемоглобиновые капли или цилиндры, а также обломки их. В просвете канальцев могут содержаться цилиндры эпителиальные, зернистые, гиалиновые или лейкоциты. В межтубулярной ткани почек выявляются гиперемия и кровоизлияния.

Для судебно-медицинского эксперта представляет несомненный интерес так называемая молниеносная, или «токсическая», форма гемолитической анемии с тяжелыми, возникающими бурно на фоне кажущегося полного здоровья признаками: рвотой, икотой, ацетонурией, гиперпирексией до 43°, бредовым состоянием. Молниеносная форма гемолитической анемии приводит к смерти обычно уже в первые сутки. При этом у больных диурез остается высоким, а желтуха не успевает развиваться значительно. Такие состояния нередко квалифицируются как острые отравления неизвестным ядом. Подобные тяжелые формы гемоглобинемии у высокочувствительных лиц могут развиваться иногда под влиянием даже небольшого холодового раздражения. Установлено, что охлаждение имеет известное значение в развитии ряда форм поражения сосудов. Совершенно несомненно, что охлаждение, даже слабое, при индивидуальной непереносимости может вызывать, помимо крапивницы, такие сосудодвигательные расстройства и сосудистые поражения, как холодовая стенокардия (по-видимому, и инфаркт миокарда) с типичными коронарными знаками на электрокардиограмме (Horton, 1934), облитерирующий тромбангит, геморрагическую пурпуру и т.п. Достаточно убедительным в настоящее время представляется и тот факт, что в порядке избирательной повышенной чувствительности холод может вызывать острую сосудистую недостаточность, вплоть до смертельных ее форм.

Horton (1934) приводит данные о 101 больном, чувствительном к холоду. У 43 из них были системные реакции на холод, причем у 29 имелись приступы острой сосудистой недостаточности с потерей сознания (синкопе). У 24 из этих 29 больных подобные состояния возникли вскоре после или во время купания, так что 8 из них потребовали срочных мер спасения их из воды. Среди 25 больных, лично наблюдавшихся упомянутым автором, было одинаковое число мужчин и женщин в возрасте от 15 до 59 лет. За небольшим исключением (двое больных имели: один — деформирующий остеоит, другой — гиперфункцию щитовидной железы) состояние здоровья перед купанием у всех больных было хорошее. Данные лабораторного обследования у всех больных были нормальными, реакция Вассермана — отрицательной. Но все эти больные в прошлом на протяжении от 1 года до 30 лет имели патологические местные и общие реакции на контакт с холодом, причем системные реакции у них были настолько характерными, что позволяли выделять их в особый симптомокомплекс. У большинства больных они состояли из крапивницы на лице, руках, реже на ногах, бедрах и туловище. Уртикарии возникали обычно при контакте с холодным ветром, холодной водой или в холодной окружающей обстановке. У части больных возникала отечность губ или дисфагия при питье холодной воды или при употреблении мороженого. У 14 из 25 больных были хорошо выраженные сосудистые реакции, причем у 11 из них при контакте с хо-

лодом возникали шоковые состояния с резчайшей слабостью, потерей сознания и различными, в зависимости от тяжести состояния и характера оказанной помощи, исходами. Такие реакции чаще всего возникали при купании в воде температуры 20° и ниже через 5—15 минут от момента погружения в воду. При рецидивах холодовой аллергии у многих больных болезненные проявления были более тяжелыми и продолжительными. Некоторые из них находились в бессознательном состоянии по 2 часа и более. Для иллюстрации сказанного автор приводит следующие примеры.

1. Крепкий мужчина, 32 лет, находился в клинике по подозрению на повышенную чувствительность к холоду. В процессе обследования ему была сделана четырехкамерная ванна с температурой воды 11° в течение 4 минут. Вскоре после этого у него развился коллапс, продолжавшийся в течение 3 минут.

2. Другой здоровый мужчина, 22 лет, почувствовал резчайшую слабость и потерял сознание после купания по пути из воды в раздевалню. При дальнейшем исследовании установлено, что признаки сенсibilизации к холоду появились у него 2 года назад в виде приступов звона в ушах и ощущения жжения в коже после соприкосновения с холодным воздухом, а через 3 месяца после этого у него стала возникать холодовая крапивница.

3. У сенсibilизированного к холоду мужчины 52 лет коллапс развился на улице, когда он шел против холодного ветра.

4. Мужчина 42 лет бы госпитализирован в бессознательном состоянии. Такое состояние развилось у него после того, как ему пришлось отчасти бежать, отчасти идти быстрым шагом по улице против холодного ветра при температуре 30° ниже нуля на протяжении около 4 кварталов. Он проехал в автобусе несколько остановок, вышел из него и прошел еще около одного квартала. Через несколько минут после входа в здание мужчина почувствовал слабость и потерял сознание. Потеря сознания продолжалась около 40 минут. За это время больного неоднократно рвало. Для восстановления общего состояния ему потребовалось около 2 недель, а неприятные ощущения в горле беспокоили его еще дольше. Как выяснилось, за год до этого у больного после купания был коллапс и плохое самочувствие в течение суток.

Холодовая аллергия в различных вариантах известна и для современной медицины. Так, Н.В. Андрианова и Ю.А. Самушия (1968) приводят следующее наблюдение.

Больная Ш., 39 лет, в ноябре 1962 г. обратилась с жалобами на отеки, покраснение и зуд кожи лица, возникающие у нее в холодную ветряную погоду. На кистях рук при соприкосновении с холодной водой у нее появлялись покалывание, зуд и резкий отек кожи. Летом 1962 г. на Черноморском побережье Кавказа после кратковременной воздушной ванны при температуре воздуха +26° в море (температура воды +20°) через 3—5 минут почувствовала резкую слабость, тошноту, покалывание и зуд кожи всего тела, а затем потеряла сознание. Окружающие вытащили ее на берег. При осмотре врачом констатирован бледный плотный отек области живота, груди, шеи, лица, бедер, резкая гипотония (артериальное давление 60/40 мм рт.ст., нитевидный пульс). После повторных инъекций кордиамина, кофеина, лобелина больная пришла в сознание, постепенно нормализовались артериальное давление и пульс, но отек и зуд кожи, слабость и головная боль оставались в течение суток. Анализы крови и мочи, рентгенологические и электрокардиографические данные были нормальными.

В анамнезе больной — малярия и частые ангины, а также крапивница в детстве. Кожная экспозиционная проба с холодом резко положительная: на месте контакта с холодным предметом образовался волдырь с зоной гиперемии.

Подобные случаи встречаются постоянно. Так, мы наблюдали следующую больную.

Здоровая девушка, 19 лет, в 1967 г. во время купания в Рижском заливе почувствовала себя плохо, а когда вышла на берег, то была покрыта сыпью типа крапивницы и не могла дышать носом. Врач расценил заболевание как грипп. Через несколько дней, когда все явления «гриппа» прошли, больная вновь решила выкупаться: при первом же погружении в воду почувствовала резкую слабость и потеряла сознание. Была вынесена из воды родственниками. Тело больной вновь оказалось покрыто такой же сыпью. Изменений во внутренних органах, по данным обследования в стационаре, не обнаружено. Отец больной страдает бронхиальной астмой и крапивницей неясного генеза. Холодовая проба у больной была резко положительной, в крови обнаружены холодовые антитела.

Во всех приведенных наблюдениях проявления холодовой аллергии были нетяжелыми и заканчивались выздоровлением. В более тяжелых случаях, особенно когда медицинская помощь запаздывает, холодовая аллергия может служить ближайшей причиной смерти. Судебно-медицинский эксперт, изучая обстоятельства смерти лиц, внезапно погибших при не совсем ясных обстоятельствах на улице в холодное время года или в воде, обязан предусматривать возможность аллергической смерти вследствие повышенной чувствительности к холоду и тщательно учесть все возможные проявления холодовой аллергической болезни в прошлом. Особые сложности возникают в случае наступления подобной смерти на улице в зимнее время года, когда труп пострадавшего подвергается замерзанию. В подобных случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику между смертью от переохлаждения и смертью от аллергической реакции на холод. Однако и в этих условиях тщательный анализ всех данных может обеспечить правильное заключение об истинной причине смерти больного. Известную помощь в этом отношении может оказать табл. 3, содержащая сводные данные об основных различиях между холодовой аллергией и переохлаждением.

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ХОЛОДОВОЙ АЛЛЕРГИИ И ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЯ

Название признаков	Смерть от холодового аллергического шока	Переохлаждение
Данные анамнеза	Указания на повышенную чувствительность к холоду — холодовая крапивница, гемолиз, отеки и т.п.	Без особенностей
Умирание	Быстрое	Медленное
Поза	Любая	Напоминает зябнувшего человека
Кожа: а)	Чистая	Ссадины на лице и ногах от падения
б)	Чистая	Ознобление и отморожение открытых частей тела.
Гистологические изменения в:		Переполнение кровью сердца
сердце	Переполнение кровью органов брюшной полости	Пятна Вишневого
желудке	Не изменен	Отсутствие гликогена и сахара в ткани печени
печени	Острые мелкоочаговые некрозы	Как правило, переполнен
В мочевом пузыре	Обычное содержимое	Переполнение кровью сердца

Таким образом, все приведенные данные позволяют считать, что в холодное время года часть внезапных смертей на улице в пути на подножках транспорта или в подъездах могут быть следствием анафилактического шока (коллапса) вследствие сенсibilизации к холоду. В эту же группу могут быть отнесены и смерти части внешне здоровых, нередко молодых людей, погибающих летом во время купания. Ближайшая причина таких совершенно неожиданных смертельных случаев оказывается не всегда ясной и объясняется чаще всего как сердечная, мозговая, желудочная и т.п. При более тщательном знакомстве с медицинской документацией у погибших можно выявить признаки острой аллергической реакции на холод.

Следует г-меть в виду, что холодовая болезнь, как правило, возникает осенью и зимой, в холодное время года. Однако случаи проявления аллергии к холоду возможны и летом, например после купания. Важен также тот факт, что случаи смерти от сенсibilизации к холоду возможны и в теплых и даже в жарких климатических поясах после незначительного самого по себе охлаждения, например обмывание рук и ног в воде холодных родников, после купания и т.п.

Сенсibilизация к холоду чаще всего является приобретенной и развивается в течение жизни. По данным Thannhauzer (1932), сенсibilизация к холоду развивается обычно у здоровых, занимающихся спортом лиц (особенно у пловцов). При этом степень чувствительности к холоду возрастает постепенно, что хорошо прослеживается на выраженности клинических проявлений аллергических реакций при повторном контакте с низкой температурой. Так, вначале в местах повторного соприкосновения с холодной водой или воздухом у них краснеют или покрываются крапивницей руки и ноги. Одновременно с крапивницей на лице и других местах нередко возникают студенистые отеки. После холодного душа у таких лиц возникает распространенная эритема с зеленоватым оттенком и озноб. При этом больные бывают вынуждены лечь и согреться. При продолжающемся контакте с холодом зуд и краснота всего тела появляются при все более легком охлаждении. Нередко при этом возникает и слабость, на которую эти люди первое время не обращают внимания. С каждым повторным контактом с холодом подобные приступы слабости становятся все более сильными, могут сопровождаться сосудистыми реакциями со стороны внутренних

органов, например сердца, в виде коронарных знаков; наконец, при достижении сенсibilизации определенного уровня после купания или общего охлаждения другого типа у подобных лиц возникает шоковое состояние различной степени тяжести вплоть до смертельного. В последнем случае возникают прецеденты для судебно-медицинского рассмотрения причин смерти. Как показывает анализ случаев внезапных смертей во время купания, рассмотрение возможности смерти от сенсibilизации к холоду еще недостаточно проводится врачами и

экспертами. Иллюстрацией сказанному может служить следующее наблюдение (В.В. Валь и Б.Е. Вотчал, 1968).

Гражданин Г., 65 лет, в течение 10—11 лет страдал головными болями и болями в области сердца, трактовавшимися как ангиоспазмы мозговых и венечных артерий сердца. На электрокардиограммах отмечались признаки гипертрофии левого желудочка, нарушения внутривенечковой проводимости и умеренного снижения кровоснабжения миокарда. 6/V 1962 г. после трансатлантического перелета Г. внезапно скончался во время купания в море. На аутопсии выявлены жировая инфильтрация перикарда и миокарда, сглаженность и гипертрофия сосочковых мышц без изменения просвета мозговых и коронарных сосудов.

При обсуждении причины внезапной смерти авторы подробно рассмотрели возможность спазма неизмененных коронарных артерий в условиях катехоламиновых нарушений при стрессе после переутомления и переохлаждения. Никакого анализа для исключения возможной в подобных случаях холодовой аллергии не произведено. Между тем именно в таких случаях должен проводиться тщательный анализ с целью выработки мер профилактики для предупреждения подобных состояний.

Литература

- Авиасор М.Л.* Случай шока от укуса пчелы (шершня). Врач, дело, 1930, 8, 607.
- Адо А.Д.* Анафилактический шок и аллергическая альтерация тканей. Успехи совр. биол., 1944, 17, 2, 157—165.
- Адо А.Д.* К вопросу о связывании антигена органами сенсibilизированной морской свинки. Ж. микробиол., 1944, 12, 43.
- Адо А.Д.* Материалы к патологической физиологии аллергических реакций. Казань, 1947.
- Адо А.Д.* Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы. М., 1952.
- Адо А.Д.* Общая аллергология. М., 1970.
- Адрианова Н.В., Самушия Ю.Л.* Аллергические болезни. М., 1968.
- Аскарлов У.А.* Основные проявления побочного действия антибиотиков в клинике. Ташкент, 1960.
- Безредка А.М.* Анафилаксия и антианафилаксия. М., 1928.
- Беляева Н.В.* Десять случаев анафилактического шока, вызванного различными лекарствами. Тер. арх., 1967, 2, 113—115.
- Билибин А.Ф., Бунин К.В.* Курс инфекционных болезней. М., 1956.
- Бородин Ю.П.* Лекарственная аллергия. Дисс. докт. М., 1971.
- Бронштейн Е.З., Гольдина Б.Г.* О смертельных исходах при профилактическом введении противостолбнячной сыворотки. Суд.-мед. эксперт., 1958, 45—47.
- Брусиловский Е.С.* Аллергические васкулиты лекарственного происхождения. В сб.: Побочное действие лекарств. М., 1970, 185—190.
- Вихерт А.М.* Об аутоиммунизации и значении аутоантител в патологии. Арх. пат., 1961, 5, 3—18.
- Грживо-Домбровская Н.В.* Цит. по А.И. Сабалдаш, 1958.
- Гаврилов Н.А., Зинченко И.И.* Геморрагическая энцефалопатия при лечении осаролом. Акуш. и гин., 1966, 12, 44.
- Гордиенко А.Н.* Нервная система и иммунитет. Краснодар, 1949.
- Давыдовский И.В.* Общая патология. М., 1961.
- Данилевский А.Ю., Романенко Н.Т.* Некрозы твердого неба после инъекций раствора новокаин-адреналина. Одонтол. и стоматол., 1928, 12, 32—34.
- Дробинский А.Д., Горелик Г.В.* Психотическая реакция как осложнение при применении тропацина. Врач, дело, 1956, 7, 754.
- Дульцин М.С.* Гемоиатии и коллагенозы. Сов. мед., 1961, 12, 3—14.
- Желтаков М.М., Сомов Б.А.* Аллергия к лекарственным веществам. М., 1968.
- Зверев Е.И., Вейланд В.Я.* Побочные явления при лечении сульфаниламидами дизентерийных больных. Сов. мед., 1960, 11, 21—23.
- Зданович В.В.* О значении кожных проб с пенициллином. Вестн. венерол. и дермагол., 1961, 9, 42—44.
- Здродовский П.Ф.* Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. М, 1963.
- Игнатъев М.В.* Анафилактический шок, вызванный применением бициллина-форте. Клини. мед., 1968, 46, 5, 138.
- Кац К.Н.* Случай аллергической реакции, приведшей к инфаркту миокарда. Сов. мед., 1966, 9, 136—137.
- Кондакасов Н.А.* К вопросу об идиосинкразии к антибактериальным препаратам у больных туберкулезом. Пробл. туб. 1953, 1, 65—66.
- Кончаловская Я.М.* Гемолитические анемии. Дисс. докт. М., 1953.
- Мадьяр Я.* Заболевания печени и желчных путей. Будапешт, 1962.
- Маркаръян О.И., Сергеев С.Я.* Применение гексенала в терапии геморрагического энцефалита, В сб. Научные записки по дерматологии и венерологии врачей Кубани. В. 1. Краснодар, 1955, 176.
- Назаретян Е.Д.* Клиническая характеристика и лечение гемолитической болезни от охлаждения. Дисс. канд. Мг, 1954.
- Парнес В.А.* Аутоантигены, Успехи совр. биол., 1957, 44, 2, 203—209.
- Парнес В.А.* Об иммунологическом изучении патологически измененных тканей. Вопр. он-

кол., 1957, 2, 179—188.

Парнес В.А. Современные представления об аутоантигенах. Пат. физиол. и exper. тер., 1960, 2, 78—88.

Петровский Б.В. Очерки клинической хирургии. М., 1967.

Порошина Ю.А. Специфическая диагностика, клиника, и специфическая десенсибилизация поллинозов (сенная лихорадка). Дисс. канд. М., 1965.

Преображенский Б.С. Аллергия и верхние дыхательные пути. Вест. АМН СССР, 1964, 10, 7—15.

Приходько Д.Я. Редкое наблюдение местной аллергической реакции у больного на пчелиное ужаление. Сов. мед., 1967, 3, 152—153.

Пушкарев В.В. О побочном действии синтомицина на нервную систему. Клин. мед., 1955, 33, 2, 85.

Рязанский Б.В. Психические расстройства при лечении дизентерии синтомицином. Журн. невропатол. и психиатр., 1955, 55, 81 602—606.

Саболдаш А.Я. Смерть от ужаления пчелами. Суд.-мед. эксперт., 1958, 3, 51-53.

Сагатов В.С., Сизова Л. М. Случай токсического энцефалита при лечении гризеофульвином. Вестн. дерматол. и венерол., 1967, 6, 63.

Северова Е.Я. Медикаментозная лихорадка. Сов. мед., 1952, 5, 21—26.

Северова Е.Я. Неспецифические реакции больных на лекарства. М., 1969.

Семендяева М.Е., Розанова Л.Б. Клинико-морфологические сопоставления токсико-аллергических гепатитов лекарственного генеза и эпидемического гепатита. В сб.: Побочное действие лекарств. М., 1970, 132—139.

Серов В.В. Аутоиммунизация и гломерулонефрит. Арх. пат., 1965, 1, 9—22.

Соболева Н.И., Еремеева А.С. К вопросу о патогенезе длительно не заживающих свищей, возникших у детей в мягких тканях после инъекций пенициллина, анатоксина и других лекарственных веществ. Арх. пат., 1956, 18, 7, 126—130.

Столяров Г.В. Лекарственные психозы и психомиметические средства. М., 1964.

Стражеско Н.Д. Место и значение аллергии в клинике. В кн.: Аллергия. Киев, 1938.

Струков А.Я., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М., 1963.

Стручков В.И., Долина О.А. Об осложнениях при местном обезболивании. Хирургия, 1961, 4, 3—6.

Сухинин А.Л., Сметнев А.С., Фокина А.А., Иващенко А.Г., Савельев А.Я. Особенности клинического течения и исходов анафилактического шока и аллергических реакций на лекарства по материалам Научно-исследовательского института им. Склифасовского. В сб.: Побочное действие лекарственных веществ, М., 1970, 103—109.

Тареев Е.М. Лекарственная болезнь. Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1964, IV.

Тареев Е.М. Токсико-аллергические гепатиты. Вест. АМН СССР, 1965, 5, 3—8.

Тареев Е.М. Проблема побочного действия лекарств. В сб.: Побочное действие лекарств. М., 1970, 3—18.

Тареев Е.М., Северова Е.Д. Лекарственные ретикулезы. Сов. мед., 1967, 1, 10—17.'

Тополянский В.Д. Отек легких при тяжелых аллергических реакциях. В кн.: Клиника и лечение отека легких при инфарктах миокарда. М., 1968, 53—58.

Троцкий А.Л. Некробиотические свойства новокаина. Хирургия, 1947, 3, 18—21.

Урман С.И. Случай анафилактического шока со смертельным исходом после диагностической реакции Манту. В сб.: Вопросы судебно-медицинской экспертизы. М., 1968, 4, 88—89.

Ханбердыев М.М. Об аллергической заболеваемости населения в Самаркандской области. Сов. здравоохран., 1965, 1, 43—45.

Alarcon-Segovia. D., Lopez A., Soledad C. Lupus eritematoso generalizado con agranulocitosis y anemia hemolitica por drogas. Prensa med. mexic., 1968, 33, 7—8, 245—249.

Albahury C. Maladier medicamenteuser d'ordre therapeutique. Paris, Masson. 1953. Alexander H. Reactions with drug therapy. Philadelphia — London, 1955.

Belloni G., Vigna B. Pericardite allergica da penicillina. Boll. Soc. ital. cardial., 1967 (1968), 12, 6, 882—889.

- Benacerraf B.* The heterogeneity of-antibodies in relation to immunological specificity and biological activity. In: Molecular and cellular basis of antibody formation Prague, 1965, 223.
- Bernsmeier J., Hansen H.* Polyneuritis bei Nitrofurantoin-Medication. Arch. klin. Med., 1968, 215, 4, 301-310.
- Blamoutier P. Blamoutier J.* Un Cas d'Allergie a'la Punaise. Acta allerg., 1958, 12, 222.
- Boyd W.* Fundamentals of Immunology. N. Y., 1966.
- Criep L.* Clinical immunology and Allergy. N. Y., 1962, M. 1966.
- Dausset G.* Immuno-gematologie, biologique et clinique. Paris, 1956.
- Dieckhoff J., Arndts C.* Zur Patogenese der Kalturtikaria. Allergie u. Asthma, 1959, 5, 3, 131—136.
- Dreyfus B., Bernard J., Josso F., Samama B., Pequignot H.* Les her molyses medicamenteuses. Presse med., 1968, 76, 21, 1009—1012. Duke W. Urticaria caused Specifically by the Action of Physical Agents. J.A.M.A., 1924, 83, 3—9.
- Feinberg S.* Histamine and Antihistaminic Agents, J. A.M. A., 1946, 132, 702—713.
- Weinberg S.* Allergie from Therapeutic Products. J. A.M. A., 1961, 178, 8, 815—818.
- Feither M., Baer R.* Immunologic studies in patients with serum sickness—like reactions following penicillin therapy. J. investig. Derm., 1967, 48, 4, 384—390.
- Franchini A., Canale M., La Cavera A., Politi M.* Les exarnens inimu-nologiques pour le diagnostic du shock mortel par penicilline. Med. leg. Dommage corp., 1970, 3, 2, 160—168.
- Frazier C.* Insect allergy. N. Y., 1969.
- Griffin M., Roger H., Kernohan J.* Postvaccinal (typhoid) encephalitis. Arch. Neurol. Psychiat., 1948, 59, 233—240.
- Gronemeyer W.* Arzneimittel-allergie. In: Allergia, Stuttgart, 1957. 320—341.
- Gutowski W., Kalbarczyk K.* Toxic epidermal necrolysis po uzyciu antybiotyku. Pol. Tyg. lek., 1968, 23, 19, 709—710.
- Harris T., Harris S.* Cellular aspects of immunity. London, 1960.
- Heintz R.* Erkrarierungen durch Arzneimittel. Stuttgart, 1966.
- Hodek B.* Allergie gegen Bienengift. Allergie u. Asthma, 1960, 6, 3, 149—152.
- Horton B.* Cold allergy. Proc. Staff. Meet. Mayo clin., 1927, 2, 276—278.
- Horton B.* Hypersensitivity to cold (local and systemic manifestations). Proc. Staff. Meet. Mayo clin., 1934, 9, 477—480.
- Horton B., Brown G.* Systemic Histamine-like Reactions in Allergy due to Cold a report of six cases. Am. X med. Sci., 1929, 178, 191—202.
- Hudson B. et al.* Allergie to Flea Bites. Exp. Parasit., 1960, 9, 3, 264.
- Ishizaka K., Ishizaka T., Hornbrook M.* Physicochemical properties of human reagenic antibody. J. Immunol., 1966, 97, 75.
- Ishizaka K., Ishizaka T. a. Hornbrook M.* Allergen-binding activity of gamma-E, gamma-G and gamma-A antibodies in sera from atopic Patients J. Immunol., 1966, 98, 490.
- Jung. H., Glockner E.* Multiple lokalisierte Hautknochenbildungen and-verkalkungen on Insulin-injectionsstellen. Dtsch. med. Wschr., 1966, 91, 44, 1974—1977.
- Kobacker T., Parkhurst H.* Cold urticaria following Measles in three sisters. J. A. M. A., 1935, 105, 662.
- Landsteiner K.* The specificity of Serological Reactions. Cambridge, 1948.
- Levine B.* Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. J. exp. Med., 1960, 112, 1131—1156.
- Levine B.* Some reactions of D-benzyl-penicillenic acid in aqueous solution at ph 7.5. Arch. Biochem., 1961, 93, 50—55.
- Levine B.* Immunologic mechanisms of penicillin allergy. New Engl. J. Med., 1966, 275, 20, 1115—1125.
- Levine B. et al.* Benzyl-penicillioyl specific serum antibodies to penicillin in man. J. Immunol., 1966; 96, 4, 707—718.
- Lubbers P.* Autoimmunhämolytische Anaemie, im Gefolge einer Therapie mit alfa-Metil-Dopha. Dtsch. med. Wschr., 1968, 93, 51, 2489—2491,
- McMaster D.* Sites of antibody formation in Nature and significance of antibody Response. N. Y., 1953.
- Maternowsky C., Methews K.* The Prevalence of Ragweed Pollinosis jn Foreign and Native Students

at a Midwestern University and its simplifications Concerning Methods for Determining the Inheritance of Atopy. *J. Allergy*, 1962, 33, 130.

Mathov A. Allergy to cold in the respiratory System. *Ann. Allergy*, 1950, 6, 366—372.

Merewether S. Industrial medicine and Hygiene. London, 1956, M., 1960.

Milne M. Unusual case of Coronary Thrombosis. *Brit. med. J.*, 1949, 1, 1123.

Moeschlin S. Die Sulfapyridin-Agranulozytose als immuno-leikopenie. *Verh. Ztschr. Ges. inn. Med.*, 1954, 60, 253—257.

Moeschlin S. Die Auto-Immunerkrankungen, *Acta Hemat.*, 1957, 18, 13—32.

Moser R. (by ed.) Diseases of Medical Progress: a study of iatrogenic Diseases. Springfield, 1969.

Muelling R., Beven T., Samson R., Jenevein E., Guillory J. Studies in human sensitivity to antibiotics. *Am. J. Clin. Path.*; 1957, 28, 489—493.

Muelling R., Beven T., Samson R. The precipitin test in elucidating the cause of death. *Am. J. Clin. Path.*, 1958, 29, 5, 503—508.

Nilzen A. Fatal anaphylactic shock during streptomycin skin test. *Proc. 14 Meet. North. Derm. Sos. Helsinki*, 1956, 117.

Odeberg B. Eosinophilic Leukemia and Disseminated Allergic. Collagen Disease — a Disease Entity. *Acta med. scand.*, 1965, 177, 2, 129.

Parker C. Penicillin allergy. *Am. J. Med.*, 1963, 34, 747—750.

Parker C. The immunochemical basis for penicillin allergy. *Postgrad, med. J.*, 1964, 34.

Parrish H. Deaths from Bites and Stings of venomous Animals and Insects in the United States. *Arch. int. Med.*, 1959, 104, 198—207,

Pirquet von C., Schick B. Die Serum Krankheit. Wien, 1905; Baltimore, 1951.

Rajka E. (edit.) Allergie und allergische Erkrankungen. Budapest, 1966. M., 1968.

Rich A. Hypersensitivity to iodine as a cause of periarteritis nodosa. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1945, 77, 43.

Rosenblum A. Penicillin allergy. *J. Allergy*, 1968, 42, 6, 309—318.

Rowe S., Rome A. Unusual extra-Respiratory Manifestation of Pollen Allergy. *Ann. Allergy*; 1961, 19, 9, 1004.

Rowe A., Rowe A. Bronchial asthma. Springfield, 1963.

Ruiter M., Brandsma C. Arteriolitis allergica. *Dermatologica*, 1948, 97, 5/6, 265.

Salvia S. Occurrence of delayed hypersensitivity during the development of Arthus type hypersensitivity. *J. exp. Med.*, 1958, 107—109.

Santos de los J. Estados de choques a repetition en «un niño por picadura de abejas. *Rev. cuba Pediat.*, 1965, 37, 2, 205—212.

Sarre H., Rother H. Auto-antikörper in der Nierenpathologie. *Klin. Wschr.*, 1954, 32, 17/18, 410.

Schenken J., Tamisea J., Winter F. Hypersensitivity to Bee Sting. *Am. J. clin. Path.*, 1953, 23, 12, 1216.

Schöttle A. Über Allergie bei Leberproduktsverabreichungen. *Zbl. f. Chirurgie*, 1940, 28, 1342—1344.

Selye H. General adaptation syndrome and the diseases of adaptation, Montreal, 1960.

Sherlock S. Hepatic Reactions to Therapeutic Agents. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1965, 5, 429—440.

Seropian E. Aspecte clinice ale alergici medicamentoase. *Med. interna. (Buc)*, 1967, 12, 1447—1452.

Spain D. Jatrogene Krankheiten. Stuttgart, 1967.

Stauffer H. Desensibilisierung bei einem Fall Von Bienengift uber-empfindlichkeit. *Dermatologica*, 1945, 91, 1, 38.

Sternberg L. Pollen: causes of symptoms-other than the usual ones hayfever et asthma. *Acta allergol*, 1959, 14, 66—67.

Thannhauser S. Zur Frage des Badetodes. *Munch, med. Wschr.*, 1932, 2, 1890—1894.

Theierfelder S., Eulitz M., Kall M. Immunologische Studien an einem pyramidon-leukocytenantikörper. *Klin. Wschr.*, 1967, 45, 2, 78—83.

Thompson F. Hypersensitivity to Bee venom. *Lancet*, 1942, 767—769.

Urbach E., Herrman M., Gottlieb P. Cold Allergy and Pathergy. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)*, 1944, 43, 2, 366.

Week A. de The formation of penicillin antigens. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1968, 61, 9, 894—897.

Winer A. Histopathology of nodose lesions of lower extremities. Arch Dermat. Syph., 1951, 63, 347-357.

Vegelin. Цит. по А. И. Сабалдаш 1958.

Vorlender K. Das Problem der Auto-Immunisierung in der Pflanzennase klinischer Erkrankungen. Acta Allergol, 1954, 7, 224—251,

Zadina R. Tesar J. Precitlivost na vceli bodnuti. Cas. Lek. ces., 1957, 96, 115—117.

Zielinski J., Koziorowski A. Polekowy wstrzas anafilaktyczny przebiegający z ciężkim stanem brzochnospastycznym. Wiad. lek., 1967, 20, 1, 81—83.

Содержание

Введение

Избранные вопросы иммунологии применительно к задачам судебно-медицинского исследования

Общие принципы экспертизы приобретенных аллергических состояний

Экспертиза аллергических состояний при лекарственных воздействиях

Экспертиза аллергических состояний при укусах насекомыми

Экспертиза аллергических состояний при воздействии температурных факторов

Литература

Северова Елена Яковлевна, Велишева Лилия Сергеевна

ВОПРОСЫ ПРИОБРЕТЕННОЙ АЛЛЕРГИИ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Редактор *В.В. Томилин*

Художественный редактор *В.И. Микрикова*

Корректор *И.С. Парфенова*

Техн. редактор *Л. Вязьмина*

Сдано в набор 11/IV 1972 г. Подписано к печати 7/VII 1972 г, Формат бумаги 84X108¹/₃₂ печ. л. 5,0 (условных 8,40 л.) 9,35 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2.
Тираж 5000 экз. Т-11639. МН-71. Цена 92 коп.

Издательство. «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8
Типография, им. Смирнова Смоленского облуправления по печати,
г. Смоленск, пр. им. Ю. Гагарина, 2.
Заказ № 6152.