

173

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ ЛИТОВСКОЙ ССР
КАУНАССКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Таблицы
28/1/72

Н. И. ШМИГЕЛЬСКЕНЕ

**НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АЛЛЕРГИИ**

754 — внутренние болезни

Диссертация написана на литовском языке

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

КАУНАС — 1972

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии (зав-кафедрой — доктор мед. наук, проф. П. А. Шнипас) Каунасского медицинского института (ректор академик АМН СССР и АН Литовской ССР, доктор мед. наук, проф. З. И. ЯНУШ-КЕВИЧУС).

Научный руководитель — заслуженный деятель науки Литовской ССР, доктор мед. наук, проф.

Ю. К. КУПЧИНСКАС

Официальные оппоненты:

1. Доктор мед. наук, проф. А. В. БАУБИНЕНЕ,
2. Доктор мед. наук, проф. А. Б. ЗБОРОВСКИЙ

Диссертация дополнительно обсуждена на медицинском факультете Вильнюсского государственного университета им. В. КАПСУКАСА.

Автореферат разослан 25 апреля 1972 г.

Защита диссертации состоится 26 мая 1972 года на заседании Ученого Совета Каунасского медицинского института Каунас, ул. Мицкявичяус, 9). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Каунасского медицинского института

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ СОВЕТА

С каждым годом увеличивается количество случаев лекарственной аллергии, в том числе и с летальным исходом. Однако самым нерешенным вопросом осталась точная этиологическая, особенно ранняя, диагностика. С этой целью применяются разные лабораторные исследования, показывающие сложные иммунологические сдвиги, происходящие в организме под воздействием антигена. Многие из них неприменимы в работе практического врача из-за сложной техники или малодостоверных результатов. Многие авторы (Н. П. Марченко, 1965; М. П. Головинский, 1966; Ю. П. Гордон, 1968; А. Д. Адо, 1970; Г. А. Кабашинскене, 1970; Ю. К. Купчинскас, 1970) предлагают в диагностике лекарственной аллергии пользоваться хорошо собранным аллергологическим анамнезом, так как описываемые ими смертельные исходы возникли, как правило, из-за недооценки анамнестических данных. С другой стороны, в последнее время появилась новая категория больных, которые из-за боязни лекарственной аллергии или из-за ятрогении считают себя сенсibilизированными к определенным лекарствам и поэтому не получают нужного лечения.

Диагностические кожные пробы, по мнению А. Л. Либова (1958), Б. А. Сомова и М. М. Желтакова (1968), Ю. К. Купчинскаса (1970), I. Liska (1963), достаточно специфичны для постановки диагноза лекарственной аллергии, а Н. П. Марченко (1965), A. J. Berger, B. Eisen (1955), E. Feher, M. Gozony (1961), M. Spreng (1959) отрицают их диагностическое значение, так как иногда при положительных кожных пробах аллергия к данному медикаменту может отсутствовать, а отрицательные кожные пробы иногда встречаются при тяжелых аллергических реакциях.

Подобная картина и с иммунологическими реакциями. По данным одних авторов (М. М. Желтаков, Б. А. Сомов, 1968) реакция гемагглютинации очень достоверна в остром периоде аллергии, а по данным других (Ю. П. Бородино, 1968;

Е. Rudzki, В. Lukasiak, 1967), дает положительный ответ только в 5—29,2% случаев. Так обстоит дело и с другими иммунологическими реакциями, связанными со специфическим иммунитетом. Исследованиям клеточного иммунитета до сих пор уделялось недостаточное внимание. Рядом авторов исследовались отдельные клеточные элементы, которые только отчасти отражали клеточный иммунитет. Это исследования числа эозинофилов в «кожном окне» (J. W. Rebusck, J. H. Crowley, 1966), базофилов в аллергических инфильтратах (A. Aspergen, S. Fregert, H. Rorsman, 1963), интенсивности миграции лейкоцитов в поверхность слизистых по М. А. Ясиновскому, тест дегрануляции базофилов по W. Shelley (1962) и другие. Комплексного изучения всех форменных элементов крови в пораженных местах кожи мы в литературе не нашли.

Вопрос использования пробных доз лекарств также достаточно в литературе не освещен. Одни авторы, опасаясь возможных осложнений, их не назначают, другие же предлагают использовать.

Имеющиеся диагностические тесты лекарственной аллергии в большинстве случаев дают не более 50% достоверных результатов. Так как у большинства больных аллергические проявления выражаются изменениями на коже и слизистых, кожа является основным очаговым местом исследования. Но на коже могут быть поражения и другого характера — инфекционно-токсические, нейродермиты и другие. Нет предложенных объективных методов исследований, с помощью которых можно было бы установить происхождение элементов кожной сыпи.

Исходя из вышеизложенного, мы поставили перед собой следующие задачи:

1. Установить основные диагностические критерии медикаментозной аллергии, которые могли бы использовать любые врачи в каждой больнице в повседневной практике.

2. Уточнить значение кожных проб, реакции преципитации по Ouchterlony и «кожного окна» по J. W. Rebusck и J. H. Crowley в диагностике лекарственной аллергии.

3. Выяснить, какое место занимает в группе диагностических критериев пробные дозы лекарств и как широко их можно применять.

4. Исследовать реактивность организма с помощью глюкокортикоидной пробы по Ю. К. Купчинскому и Н. П. Индрелене при медикаментозной аллергии.

5. Выяснить значение исследования клеточного иммунитета в диагностике лекарственной аллергии (пробы местной эозинофилии и местной лейкоцитарной реакции).

МЕТОДИКА

Для решения поставленных задач был использован следующий комплекс методов специального исследования:

1. Анамнез по специально нами составленной анкете (смотри приложение).

2. Реакция преципитации по Ouchterlony (1958).

3. Метод «кожного окна» по J. W. Rebusk и J. H. Crowley (1966).

4. Кожные аллергические пробы (скарификационная и внутрикожная) по общепринятой методике.

5. Применение пробных доз медикамента по общепринятой методике.

6. Глюкокортикоидная проба по Ю. К. Купчинскому и Н. П. Индрелене (1967).

7. Проба местной капиллярной эозинофилии и проба местной капиллярной лейкоцитарной реакции по Ю. К. Купчинскому и Н. И. Шмигельскене (авторские свидетельства № 289358 и № 289359, выданные Комитетом по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР 23.IX.1970 г.).

Проба местной капиллярной эозинофилии. Кровь берется из пальца, из пораженного места кожи (элементов сыпи) и для контроля — из непораженного, лучше симметрического места кожи. Прокол кожи для исследования местной эозинофилии делается иглой Франка. В случаях необходимости применяется отсасывающая банка. Количество эозинофилов определяется по методу Domagus—Dunger. Кровь набирается в смеситель для лейкоцитов до мерки 1. До мерки 11 насасывается краска, приготовленная по методу Chinkelman. Смеситель 6—8 раз осторожно встряхивается. Через 20 минут сосчитываются эозинофилы на всей сетке счетной камеры Fuchs—Rosenthal. Число эозинофилов в 1 мм³ крови определяется по формуле:

$$\frac{\text{Количество эозинофилов} \times 10}{32}$$

Нормой считали 180—200 эозинофилов в 1 мм³ крови. Если местное количество эозинофилов превышает общее (в крови, взятой из пальца) на 1—29%, проба считается сомнительной, если на 30—50% — слабо положительной, на 51—100% — умеренно положительной, на 101—200% — резко положительной и, наконец, 201% и больше — очень резко положительной. Если в крови, взятой из места поражения, количество эозинофилов не увеличено или уменьшено, проба считается отрицательной.

Проба местной лейкоцитарной реакции. Кровь берется из пальца, пораженного места кожи и (для контроля) из непора-

женного, лучше симметрического места кожи. Мазок крови для гемограммы окрашивается по методу Pappenheim. Процентное соотношение лейкоцитов подсчитывается обычным методом, а количество эозинофилов в 1 мм^3 определяется по методу Domagus—Dunger. Нормой считали 6000—8000 лейкоцитов в 1 мм^3 крови, взятой из кожи (0—1% базофилов, 65—67% сегментоядерных, 25—27 лимфоцитов, 5—8% моноцитов).

Результаты исследования больных лекарственной аллергией сопоставляли с соответствующими данными, полученными у лиц контрольных групп. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики.

МАТЕРИАЛ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 335 больных, которые лечились в отделениях факультетской терапии, диетологическом и туберкулезном Республиканской Каунасской клинической больницы. Медикаментозная аллергия развилась у них во время лечения основного заболевания в стационаре, либо была выявлена с помощью разных диагностических проб перед назначением нужного медикамента для лечения основного заболевания, либо они поступили в больницу для лечения медикаментозной аллергии. При исследовании больных учитывались возраст, пол, профессия, сезон, гиповитаминоз, употребляемые лекарства.

164 исследуемых болели болезнями пищеварительного тракта, 57 — сердечно-сосудистой системы, 69 — дыхательной системы, 22 — функциональными расстройствами центральной нервной системы, 23 — другими заболеваниями. Значительное большинство больных (65,5%) были в молодом и среднем возрасте (20—50 лет). 59,1% всех обследованных составили женщины, 40,9% — мужчины. Женщины больше болели болезнями пищеварительного тракта и функциональными расстройствами центральной нервной системы. Болезнями сердечно-сосудистой и дыхательной систем болели одинаково часто женщины и мужчины. 39,7% всех больных составили рабочие, 23,8% — служащие, 18,5% — домохозяйки, остальные — колхозники, учащиеся.

ЗНАЧЕНИЕ АНАМНЕЗА В ДИАГНОСТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

При опросе с помощью нашей анкеты 2000 больных до применения лекарств выделили среди них 4 группы. У больных I группы (33—1,65%) с помощью анамнеза не выявили

сенсibilизации к медикаментам. Больные II группы (15—0,75%) необоснованно удмали, что они болеют лекарственной аллергией, так как в прошлом они были чувствительны к отдельным медикаментам. Больные III группы (19—0,95%) считали, что у них имеется лекарственная аллергия, хотя никогда в жизни не были сенсibilизированы к каким-нибудь медикаментам. У больных IV группы (1933—96,65%) с помощью анкетных данных не удалось выявить сенсibilизации к лекарствам, а в дальнейшем во время лечения также не наблюдались признаки ее развития. Итак, у 67 (3,35%) больных анамнез оказался недостаточным диагностическим критерием сенсibilизации к лекарствам.

В I группе у 22 больных при применении лекарств развились клинические признаки аллергии — высыпания на коже и слизистых, кожный зуд, повышение температуры и т. д. У 11 перед применением лекарств были определены резко положительные скарификационные кожные пробы, а также у них дали положительный ответ пробные дозы медикамента. 12 из них болели болезнями пищеварительного тракта — спастическим колитом, анацидным гастритом, дискинезиями желчного пузыря и желчных протоков. В анамнезе таких больных были некоторые предрасполагающие моменты к развитию лекарственной аллергии — появление аллергии к пищевым продуктам, кожные грибковые заболевания, очаги хронической инфекции, повышенная лабильность вегетативной нервной системы и т. д. У большинства этих больных выявлена аллергия к стрептомицину (12) и пенициллину (10).

У больных II группы в прошлом наблюдалась аллергия к пенициллину, стрептомицину, тетрациклину и другим медикаментам. У 60% больных она проявлялась высыпанием на коже и слизистых, отеком Квинке, кожным зудом, анафилактическим шоком, у 40% — положительными скарификационными пробами. Всем 15 больным этой группы мы сделали скарификационные кожные пробы и получили отрицательный ответ, свидетельствующий о спонтанной десенсibilизации. У 3 больных явления повышенной чувствительности к данным лекарствам наблюдались 3 года тому назад, у 12 — 10 лет и у 1 больного — более 10 лет. Следовательно, спонтанная десенсibilизация не так уж редкое явление. Для подтверждения специфичности скарификационных кожных проб всем 15 больным были назначены пробные дозы соответствующих лекарств. У всех получены отрицательные результаты. Поэтому 11 из них получили нужное лечение данными лекарственными препаратами.

В III группе 11 больных болели функциональными расстройствами центральной нервной системы, 6 — болезнями

пищеварительного тракта (спастическим колитом, анацидным гастритом, дискинезиями желчного пузыря и желчных протоков). 68,4% всех обследованных были женщины в возрасте 30—50 лет. У всех больных этой группы скарификационные кожные пробы были отрицательны, также был у них отрицательный результат и пробных доз соответствующих лекарств. Из анамнеза больных этой группы также не было выявлено никаких предрасполагающих факторов, которые могли бы создать благоприятный фон для лекарственной аллергии. Следовательно, больные этой группы неправильно оценивали свою нетолерантность к медикаментам. По-видимому, у них прием лекарств случайно совпал с ухудшением болезни, и эти сдвиги больными необоснованно связывались с медикаментозной аллергией. Не так редко непереносимость лекарств токсической природы, обусловленная нарушением их биотрансформацией или выделением, особенно при поражениях печени или почек, и развившиеся в результате токсические осложнения воспринимаются за аллергические. Такие явления были отмечены и у наших больных. Таким больным нет необходимости отменить нужные медикаменты, а требуется, учитывая индивидуальные особенности больного, уменьшить их дозу.

Таким образом, мы считаем, что в отношении медикаментозной аллергии, анамнез остается в группе основных диагностических критериев.

ОЦЕНКА КОЖНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОБ

Диагностическая ценность кожных проб при аллергических заболеваниях не вызывает сомнений. Однако в случаях медикаментозной аллергии мнения разных авторов расходятся. Некоторые из них высоко ценят кожные пробы, а другие отрицают их диагностическую ценность, так как иногда в случаях положительных тестов при лечении клинические проявления лекарственной аллергии могут отсутствовать, а в случаях отрицательных проб те же самые лекарства могут вызвать серьезные осложнения. По мнению разных авторов, не все пробы имеют одинаковую ценность. Одни предпочитают эпикутанные, другие — внутрикожные, третьи — скарификационные пробы. Чтобы установить чувствительность кожных проб, как метода диагностики, и ответить на вопросы, какая ценность кожных тестов, как широко можно их применять и какие лучшие из них — скарификационные или внутрикожные, мы произвели исследование на 135 больных. Исследуемых лиц разделили на две группы: I группа — 94 больных с аллергией к лекарствам в анамнезе, II группа — 41 больной без каких-либо аллергических проявлений в анамнезе.

У большинства (68%) больных I группы были в прошлом аллергические высыпания на коже, у 8% — кожный зуд, у остальных — положительные кожные пробы и другие проявления сенсibilизации к медикаментам. Проявление аллергических реакций в прошлом у них было разной давности, но у большинства 1—5 лет тому назад. Отмечена определенная связь между частотой положительной скарификационной кожной пробы и давностью проявления аллергии. У 53,1% больных с положительными кожными пробами аллергические реакции наблюдались год тому назад ($t > 3$), у 13,8% — 1—2 года. Единичные отрицательные кожные пробы отмечены у больных, в анамнезе которых аллергические явления наблюдались менее 1 года тому назад. Это указывает на возможность сравнительно быстрой спонтанной десенсibilизации.

В I группе (с сенсibilизацией к лекарствам в анамнезе) у 93,6% больных получены положительные скарификационные пробы, и только у 11,2% также и внутрикожные. Разница статистически достоверна ($t > 3$).

Во II группе больных скарификационные пробы у 4 (9,8%) были положительны и у 37 (90,2%) — отрицательны. Внутрикожные пробы среди тех же больных были положительны у 32 (78%) и отрицательны — у 9 (22%). Разница статистически достоверна ($t > 3$), что показывает большую специфичность скарификационных проб. Все больные с отрицательными скарификационными кожными пробами и положительными внутрикожными получили пробные дозы лекарств, и никаких аллергических проявлений у них мы не наблюдали. У всех больных с положительной скарификационной кожной пробой пробная доза того же медикамента вызвала местные и общие аллергические реакции (феномен Артюса, высыпания на коже и слизистых, повышение температуры, понижение артериального давления, кожный зуд и т. д.).

Всем больным I и II группы (135 больных) наряду производили контрольные пробы с физиологическим раствором.

Среди больных с положительными скарификационными кожными пробами (92) у 88 (95,7%) были контрольные скарификационные пробы отрицательны, а у остальных 4 (4,3%) — положительны. Следует полагать, что у последних положительная проба могла получиться не из-за специфической реакции антиген-антитело, а из-за неспецифической чувствительности кожи, так как у этих больных был резко выраженный дермографизм, повышенная чувствительность вегетативной нервной системы.

У всех больных (43) с отрицательными скарификационными кожными пробами с медикаментом контрольные ска-

рификационные пробы с физиологическим раствором дали отрицательный результат.

Среди всех больных с положительными внутрикожными пробами с медикаментом (43) были у 41 (95,3%) также положительные контрольные внутрикожные пробы с физиологическим раствором и только у 2 (4,7%) она были отрицательной. Это показывает неспецифичность внутрикожных проб, так как у 41 больного с положительными контрольными пробами они были ложноположительные.

Таким образом, наши данные вполне согласуются с данными P. Anzures (1967), B. F. Agbayni, (1968), R. S. Legaspi (1968), E. Maciejowska (1968), W. M. Sams (1968), что внутрикожные пробы мало специфичны и часто дают ложноположительные результаты. Они подтвердили мнение Н. В. Адриановой и Ю. А. Самуши (1968), I. Liska (1963), S. Muszal (1969), что скарификационные пробы специфичны, дают достоверные результаты и их можно включить в группу основных диагностических критериев лекарственной аллергии. Наряду всегда надо произвести контрольную пробу с физиологическим раствором, которая помогает исключить неспецифическую чувствительность кожи.

ОЦЕНКА ПРОБЫ МЕСТНОЙ КАПИЛЛЯРНОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

Во время лечения некоторых болезней иногда появляется сыпь или поражения кожи другого характера (напр., абсцессы), связанные с основной болезнью, с местным инфекционно-токсическим повреждением или с медикаментозной аллергией. Не так редко не представляется возможным только на основании клинических признаков установить, к какой из указанных групп патологии относится имеющееся поражение. В случае же аллергических реакций иногда бывает неясно, к какому из двух существующих типов (немедленному или замедленному) они относятся. Несложных, подходящих для широкого применения тестов, для решения указанных вопросов до сих пор не имелось.

Нами предложенная проба основывается на известных особенностях клеточного иммунитета. Лейкоциты, в том числе и эозинофилы, обладают способностью к самостоятельному передвижению. Благодаря хемотаксису и амeboидным движениям они могут продвигаться против тока крови и прикрепляться к стенкам капилляров. Указанные механизмы приводят к скоплению лейкоцитов, в том числе и эозинофилов, в очагах реакции антиген-антитело — в начале только в капиллярах, а позже вследствие миграции *per diapodesin*

и в пораженных окружающих тканях. Исследование крови, взятой из этих капилляров, может раньше выявить аккумуляцию эозинофилов, чем биопсия тканей.

Для исследования характера поражения кожи при различных патологических процессах мы исследовали 4 группы больных I группа — 34 больных с аллергической реакцией немедленного типа при положительной скарификационной кожной пробе. II группа — 36 больных с аллергическими реакциями замедленного типа при положительных туберкулиновых пробах. III группа — 19 больных с подкожными абсцессами и IV группа — 40 больных с токсическими поражениями кожи.

I группу составили больные, у которых положительная скарификационная кожная проба выявлялась до 30 минут после скарификации, то есть с реакцией немедленного типа. Кожные пробы производились с одним из следующих медикаментов: пенициллином — у 13, стрептомицином — у 7, сульфаниламидами — у 2, витамином В₁ — у 4, другими медикаментами — у 8. В капиллярной крови, взятой из места положительной кожной пробы, количество эозинофилов в 1 мм³ у 17 больных (50%) равнялось 391—490, у 16 (47) — больше чем 490, у 1 (3%) — менее 391. В капиллярной крови, взятой из здорового симметрического места кожи и из пальца, наблюдали у всех 34 больных нормальное количество эозинофилов. Отмечена корреляция между числом эозинофилов в крови, взятой из места положительной скарификационной пробы, и интенсивностью аллергической реакции на месте скарификации. При сильно положительной пробе (+++) количество эозинофилов в 1 мм³ было 391—490, а при очень сильно положительной (++++) — больше 490. У 4 больных местная эозинофилия превышала общую на 101—200%, у 14 — на 200—400% и у 16 более чем на 400%. Таким образом, у больных I группы местная капиллярная эозинофилия была значительно больше, чем в периферической крови. Разница статистически достоверна ($p < 0,001$).

Больные II группы болели разными формами туберкулеза. Результаты проб определялись через 48 часов после произведения реакции Mantoux. Кровь для подсчета эозинофилов брали с места положительной туберкулиновой пробы. У 24 больных (66,7%) количество эозинофилов в 1 мм³ капиллярной крови, взятой из места положительной туберкулиновой пробы, было 0—50, у 12 (33,3%) — 51—100. У 33 (91,7%) исследуемых в крови, взятой из пальца, обнаружено нормальное количество эозинофилов. Наблюдалась определенная связь между интенсивностью туберкулиновой пробы и местной капиллярной эозинофилией. Чем сильнее выражена проба, тем

меньше количество эозинофилов. У 34 (94,4%) больных количество эозинофилов в капиллярной крови на месте положительной туберкулиновой пробы было на 51—96% меньше, чем в крови, взятой из пальца, у 2 (5,6%) — на 20—50%. Разница статистически достоверна ($p < 0,001$). Таким образом, для кожных аллергических реакций замедленного типа характерна местная капиллярная эозинопения.

Больные III группы болели разными подкожными абсцессами, которые развились после инъекции пенициллина, тетраолеана, реопирина, прогестерона и других лекарственных препаратов. При исследовании крови, взятой из инфильтрата на месте абсцесса, мы нашли у 15 (79%) больных количество эозинофилов 0—10 в 1 мм^3 крови, у 3 (15,8%) — 10—20 и у 1 (5,2%) — более 20. Подобное количество эозинофилов мы нашли и в крови, взятой из пальца. Разница статистически недостоверна ($p > 0,05$). Мы не обнаружили статистически достоверной связи между видом лекарства, вызвавшего абсцесс и количеством эозинофилов в местной капиллярной крови.

Больным IV группы (40 человек) были произведены внутрикожные пробы с сильно раздражающими лекарственными веществами — морфоциклином, тетраолеаном, вследствие чего у них развились токсические изменения кожи — ложноположительные кожные пробы. У 36 больных (90%) кожные пробы были очень сильно положительны, хотя общей реакции организма не было. В то же время у всех этих больных скарификационные пробы с теми же медикаментами были отрицательны. У 27 (67,5%) больных количество эозинофилов в 1 мм^3 крови, взятой из места инфильтрата кожи, было 0—20, у 13 (32,5%) — менее 150. В крови, взятой из пальца, количество эозинофилов было в пределах нормы ($p < 0,01$).

Таким образом, при подкожных абсцессах и токсических поражениях кожи мы наблюдали эозинопению, которая была гораздо более выражена, чем при аллергических реакциях кожи замедленного типа.

Нами предложенная *проба местной капиллярной эозинофилии* помогает решать важный теоретический вопрос об участии эозинофилов в развитии аллергического процесса. Она позволяет сделать вывод, что местная эозинофилия является важным симптомом аллергических реакций немедленного типа и что она постоянно отсутствует при реакциях замедленного типа, а также инфекционных-токсических изменениях кожи. Количество эозинофилов в крови, взятой из пальца, нередко не отражает того, что происходит в очагах аллергического процесса.

Таким образом, наша проба помогает отличить аллергические поражения кожи немедленного типа от других воспалительных поражений кожи, которые по внешнему виду напоминают первые. В диагностике аллергии немедленного типа она помогает отличить положительные аллергические кожные пробы от ложноположительных.

Объяснить, почему во время аллергических реакций немедленного типа находим местную эозинофилию, можно тем, что бывает неодинаковое распределение эозинофилов в системе костный мозг—кровеносные сосуды—очаг поражения. Когда эозинофилы скопляются в очагах реакции антиген-антигено, их количество в остальных отделах периферической системы крови уменьшается. Это происходит при аллергических реакциях немедленного типа. Проба местной капиллярной эозинофилии хорошо коррелирует со скарификационными кожными пробами. Метод простой, быстро осуществимый, несложный и достаточно специфический. Мы его рекомендуем для широкого применения в практике.

ОЦЕНКА ПРОБЫ МЕСТНОЙ КАПИЛЛЯРНОЙ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ РЕАКЦИИ

При исследовании у больных клеточных элементов в кожных очагах аллергического процесса до сих пор, как правило, изучались отдельные клеточные элементы. Мы же стали исследовать весь лейкоцитарный спектр крови, соотношение всех форм лейкоцитов, т. е. местную капиллярную лейкоцитарную реакцию. По биопсическому материалу установлено, что в случаях аллергических реакций немедленного типа развивается воспалительный клеточный инфильтрат, в котором мононуклеарные клетки преобладают над полинуклеарами (А. А. Maximov, 1926, 1928; R. H. Follis, 1940; H. Haxthausen, 1951; I. T. Hindel, P. S. H. Gell, 1951; E. Skog, 1955; J. P. Fisher, R. A. Cooke, 1958; L. Dienes, M. N. Kaplan, 1959), а среди них преобладают эозинофилы (М. П. Богомильский, 1955; А. Рич, 1962; А. Д. Адо, 1963, А. И. Кассирский и Г. А. Алексеев, 1963; И. В. Корсаков, 1965; Л. М. Ишимова, 1968; Е. Я. Северова, 1969; H. Anderssen, 1967; Van Dishoeck и M. Francsen, 1967; M. Francsen, 1967; A. I. Goldman, 1967).

При аллергических реакциях замедленного типа в клеточном кожном инфильтрате преобладают моноциты, лимфоциты, макрофаги и гистиоциты (Г. А. Красников, 1961; М. Я. Дюканова, 1964; Н. В. Медуницин, 1969; T. Kosunen с соавт., 1963; W. Spector, 1967; J. Turk, 1967; S. Cohen с соавт., 1967). По их мнению большинство инфильтрирующих клеток имеют гематогенное происхождение. Для получения более обширной инфор-

мации о патологическом процессе, происходящем в коже, мы предложили пробу местной капиллярной лейкоцитарной реакции. Для исследования результатов этой пробы мы использовали аналогичные 4 группы больных, как и при исследовании местного количества эозинофилов.

I группа — 50 больных с положительными скарификационными пробами, у которых на месте скарификации развилась кожная аллергическая реакция немедленного типа. Пробы были произведены с разными медикаментами. У 19 больных (38%) проба была резко положительна, у 31 (62%) — очень резко положительна. При резко положительной (+++) и очень резко положительной (++++) кожных пробах местное количество лейкоцитов достигало 10 000 и больше в 1 мм³, в то время как в крови, взятой из пальца, у всех больных количество лейкоцитов было в пределах нормы (6 000—8 000 в 1 мм³). У 48 больных (96%) местный нейтрофилез равнялся 76—90% и только у 2 больных (4%) — 71—75%. У тех же больных в крови, взятой из пальца и симметрического места непораженной кожи, процент нейтрофилов был в пределах нормы. У 46 (92%) больных наблюдалась местная капиллярная лимфоцитопения: у 39 (78%) процент лимфоцитов равнялся 15—18, у 7 (14%) больных — 19—24, у 3 (6%) больных — нижней границе нормы и только у 1 (2%) больного был равен норме. Процент моноцитов был без заметных отклонений от нормы. У 48 (96%) больных мы нашли местную капиллярную базопению, у 2 — нормальное количество базофилов. У всех (50) количество эозинофилов было резко увеличено (390—1240). Таким образом, для аллергической реакции немедленного типа характерны следующие изменения местной капиллярной крови: эозинофилия, лейкоцитоз, нейтрофилез, базопения и лимфоцитопения. Разница, по сравнению с теми же показателями крови, взятой из пальца, статистически достоверна ($p < 0.001$).

II группа — больные разными формами туберкулеза с положительной пробой Mantoux (аллергическая реакция замедленного типа). У них в крови, взятой из места скарификации, нашли следующую картину. У всех (52) больных II группы нашли лейкопению — 5 000—2 200 лейкоцитов в 1 мм³. У 43 (82,7%) больных она была менее 4 000 в 1 мм³. У всех больных также обнаружили нейтрофилопению — нейтрофилов 30—60%: у 22 больных (42,3%) — 30—40%, у 24 (46,2%) — 41—50% и у 6 (11,5%) больных — 51—60%. У 51 (98,1%) больного был лимфоцитоз — процент лимфоцитов 31—54%: у 4 (7,7%) лимфоциты составили 30—40%, у 47 (90,4%) — 40—54%. У 1 (1,9%) больного процент лимфоцитов был у нижней границы нормы — 27%.

У всех 52 больных нашли эозинопению: у 49 (94,2%) больных количество эозинофилов в 1 мм^3 равнялось 0—50, у 2 (3,9%) — 51—100 и у 1 (1,9%) больного — 170.

У 51 (98,1%) больного нашли резкую базофилию: у 21 (40,4%) базофилы составили 2—3%, у 21 (40,4%) — 4—5%, у 9 (17,3%) — 5—7%. У 1 (1,9%) больного процент базофилов был в пределах нормы (1%). В крови, взятой из пальца и здорового симметрического места кожи, количество лейкоцитов, нейтрофилов, базофилов, эозинофилов и лимфоцитов было нормальное. Разница, по сравнению с аналогичными данным, полученными при исследовании крови, взятой из пораженного места, статистически достоверна ($p < 0,001$).

При исследовании процента моноцитов в капиллярной крови, взятой из указанных трех мест, значимых отклонений от нормы не обнаружили.

III группу составило 19 больных с подкожным абсцессом. У них в крови, взятой из инфильтрата, обнаружили следующую картину. У всех больных был значительный лейкоцитоз: у 2 (10,5%) больных было в 1 мм^3 30 000—64 000 лейкоцитов, у 5 (26,3%) — 26 000—30 000, у 7 (36,9%) — 21 000—25 000, у 3 (15,8%) — 16 000—20 000, у 2 (10,5%) — 10 000—15 000.

У всех 19 больных была эозинопения — 0—30 эозинофилов в 1 мм^3 , у 15 (78,9%) — 1—10, у 4 (21,1%) — 11—30.

У всех 19 больных был значительный нейтрофилез (76—90% нейтрофилов): у 4 (21%) больных процент нейтрофилов равнялся 76—80, у 9 (47,4%) — 81—85, у 5 (26,3%) — 86—90, у 1 (5,3%) — 93.

У исследуемых больных преобладала базопения. У 17 (89,5%) больных процент базофилов равнялся 0, у 2 (10,5%) — 1.

У всех больных этой группы была значительная местная лимфоцитопения (10—18% лимфоцитов): у 15 (78,9%) больных процент лимфоцитов равнялся 10—15, у 4 (21,1%) — 16—18.

У всех больных процент моноцитов был нормальным.

Таким образом, в крови, взятой из кожного инфильтрата в области подкожного абсцесса, наблюдали резко выраженный местный капиллярный лейкоцитоз, нейтрофилез, эозинопению, базофилопению и лимфоцитопению. У всех 19 больных в крови, взятой из пальца и симметрического непораженного места кожи, наблюдали нормальное количество лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, нейтрофилов. Разница, по сравнению с аналогичными данными, полученными при исследовании крови из пораженного места, статис-

тически достоверна ($p < 0,001$). При исследовании процента моноцитов в капиллярной крови, взятой из указанных трех мест, значительных отклонений от нормы не обнаружили.

IV группу составило 40 больных с токсическими поражениями кожи (ложноположительные кожные пробы). При исследовании крови, взятой из токсически пораженного инфильтрата кожи, получили следующие данные. У всех больных был местный лейкоцитоз — 10 000—18 000 лейкоцитов в 1 мм^3 : у 18 (45%) больных — 10 000—14 000, у 22 (55%) — 14 000—18 000.

У 39 (97,5%) больных был местный нейтрофилез — нейтрофилов 71—93%: у 15 (37,5%) больных нейтрофилы составили 71—80%, у 21 (52,5%) — 81—90%, у 3 (7,5%) — 91—93%. У 1 (2,5%) больного процент нейтрофилов был у верхней границы нормы — 67.

У всех больных этой группы была резкая эозинопения — 0—100 эозинофилов в 1 мм^3 : у 21 (52,5%) больного — 0—50 и у 19 (47,5%) — 51—100.

У большинства больных *IV группы* наблюдали лимфоцитопению. У 35 (87,5%) больных процент лимфоцитов равнялся 15—20, у 4 (10%) — 21—25, у 1 (2,5%) больного — 27.

У 11 (27,5%) больных процент базофилов равнялся 0, у 28 (70%) — 1 и у 1 (2,5%) больного — 3.

Таким образом, при токсических поражениях кожи наблюдали местный капиллярный нейтрофилез, лейкоцитоз, эозинопению и лимфоцитопению. В контрольных исследованиях число лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, моноцитов и нейтрофилов было в пределах нормы. Разница, по сравнению с аналогичными данными, полученными при исследовании крови из пораженного места, статистически достоверна ($p < 0,001$).

При исследовании процента моноцитов в капиллярной крови, взятой из указанных трех мест, значительных отклонений от нормы не обнаружили.

Анализ представленных данных показывает, что исследование местной капиллярной лейкоцитарной реакции помогает отличить аллергические поражения кожи от других поражений, аллергические реакции немедленного типа — от аллергических реакций замедленного типа или от инфекционно-токсического поражения кожи. Этот метод новый, перспективный, простой, доступный в каждой больнице любому врачу. Он широко используется в больницах города Каунаса.

ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ПРОБА

Глюкокортикоидную пробу по методу Ю. К. Купчинска и Н. П. Индрелене определили у 35 больных, аллергических к разным медикаментам. Большинство из них были чувствительны к антибиотикам и сульфаниламидам: к антибиотикам — 25 больных (71%), к сульфаниламидам — 3 (8,6%). У 21 из них были выражены клинические признаки медикаментозной аллергии, у 14 клинические проявления лекарственной аллергии были в прошлом, а нами была подтверждена сенсibilизация к данному медикаменту с помощью положительных скарификационных диагностических кожных проб. При исследовании 21 больного с выраженной аллергией мы нашли в 1 мм³ периферической капиллярной крови, взятой из пальца, 80—120 эозинофилов. Это объясняется тем, что эозинофилы скопляются в очагах поражения, и их количество в общей периферической крови уменьшается. При резко выраженной клинике медикаментозной аллергии у всех больных (21) обнаружены патологические эозинофильные кривые (бифазная, парадоксальная, гипореактивная, гиперреактивная). В случаях латентной медикаментозной аллергии (14 больных) эозинофильные кривые патологического типа были обнаружены только у 5 (35,7%) больных. У остальных они были нормальные. В контрольной группе из 25 здоровых лиц были установлены нормальные эозинофильные кривые.

В группе больных из 22 лиц с вегетативными невротами, но без аллергических проявлений во время исследования и в анамнезе, у которых медикаментозная аллергия исключалась с помощью скарификационных диагностических кожных проб с четырьмя наиболее часто вызывающими медикаментозную аллергию лекарственными веществами (пенициллин, стрептомицины, тетрациклин, сульфаниламиды), обнаружили у 21 (98%) патологические эозинофильные кривые.

Анализ результатов исследований глюкокортикоидной пробы у больных представленных групп указывает, что реакция антиген-антитело резко изменяет реактивность организма, так как глюкокортикоидная проба отражает изменение неврогуморальной регуляции организма, которая при медикаментозной аллергии изменяется в значительной степени.

ОЦЕНКА РЕАКЦИИ ПРЕЦИПИТАЦИИ ПО OUCHTERLONY

О ценности иммунологических реакций в диагностике медикаментозной аллергии мнения многих авторов расходятся. Серологические реакции дают положительные результаты в

тех случаях, когда антитела циркулируют в крови. Но бывают случаи, когда антитела бывают моновалентные, непреципитирующие, неполные, фиксированные на клетках. Как правило, кожносенсibilизированные антитела бывают непреципитирующими. В таких случаях и серологические преципитирующие реакции бывают отрицательными. Мы хотели проверить диагностическую ценность одной из серологических реакций — реакцию преципитации по Ouchterlony в диагностике медикаментозной аллергии, а также выявить возможные коррелятивные связи с другими методами диагностики этого заболевания.

Эту реакцию с сывороткой крови мы произвели у 152 больных. Исследуемых разделили на две группы. I группу составили 93 больных, которые были по анамнезу чувствительны к отдельным медикаментам. Во II группу вошло 59 больных, которым диагноз медикаментозной аллергии был поставлен, опираясь на данных анамнеза, и подтвержден с помощью скарификационных кожных проб.

В I группе 22 больных были анамнестически чувствительны к пенициллину, 18 — к стрептомицину, 9 — к тетрациклину, 6 — к сульфаниламидам, 4 — к витамину B₁ и 34 — к разным другим медикаментам. По данным анамнеза аллергические реакции у них проявлялись в виде высыпаний на коже и слизистых, кожным зудом, повышенной температурой, положительными скарификационными пробами (15 человек) и другими признаками. У 33 больных (35,5%) I группы аллергические реакции наблюдались 1—3 года тому назад, у 40 (43%) — 4—5 лет. В этой группе больных положительная реакция преципитации получена у 42 (45%) больных и отрицательная — у 51 (55%). 89% положительных результатов дал тетрациклин. Реакция преципитации по Ouchterlony получалась чаще у больных, у которых медикаментозная аллергия в прошлом выражалась в виде высыпаний кожи и слизистых, а также когда аллергия проявлялась в сравнительно недалеком прошлом (1—5 лет тому назад).

Результаты исследования больных II группы показали отсутствие статистически достоверной связи ($p > 0,05$) между положительными скарификационными кожными пробами и реакцией преципитации, произведенными с тем же самым медикаментом, а также между интенсивностью положительных скарификационных кожных проб и результатами реакции преципитации по Ouchterlony. В 10 случаях слабо положительной кожной пробы реакция преципитации была также положительной в 50%. При резко положительной кожной пробе реакция преципитации была положительной в 55%, при

очень резко положительном кожном тесте — в 45%. Таким образом, у 28 ($47,4 \pm 6,5$) больных реакция преципитации была положительной и у 31 ($52 \pm 6,5$) — отрицательной ($t < < 1$).

Контрольная группа состояла из 28 больных, которые ни по клинике, ни по анамнезу, ни по результатам скарификационных кожных проб (с пенициллином, стрептомицином, тетрациклином, сульфаниламидами) не были аллергически к медикаментам. Каждому контрольному больному ставились 6 реакций преципитации с 6 разными аллергенами) 4 антибиотика, с которыми проводились скарификационные кожные пробы, а также 2 медикамента, с которыми намеревались провести лечение). Из 169 реакций преципитации 115 (69%) были положительны, хотя не было никаких доказательств, что больные чувствительны к каким-нибудь медикаментам. Тетрациклин чаще, чем другие антибиотики, давал положительные реакции преципитации (3 раза чаще, чем стрептомицин и 2 раза чаще, чем пенициллин).

С целью выявления латентной сенсибилизации к медикаментам, используемым для лечения, мы во время лечения производили этим больным реакцию преципитации с данным лекарством. Таким образом, среди 135 исследованных больных получили у 100 (74, %) положительные реакции преципитации, которые следует считать ложноположительными, так как у них не развивались клинические признаки аллергии, а также у всех были отрицательные скарификационные пробы и пробные дозы лекарства. Самый большой процент (40%) ложноположительных реакций дал тетрациклин, 14% — пенициллин, 10% — стрептомицин. Наши исследования соответствуют исследованиям F. Scheiffarth, G. Berg, H. L. Merck (1953), R. J. Muelling, R. F. Samson, T. Beven (1957), по данным которых реакция преципитации дает 47—52% недостоверных результатов.

Проведение реакции преципитации по Ouchterlony занимает много времени, трудна оценка результатов этой реакции и, как подтверждают данные наших исследований, она дает недостоверные результаты. Поэтому мы не советуем применять этот метод в работе практического врача для диагностики медикаментозной аллергии.

ОЦЕНКА ПРОБЫ „КОЖНОГО ОКНА“

За рубежом определенное внимание уделяется методу кожного окна по Rebusk и Crowley, который основывается на определении количества эозинофилов в отпечатке на стекле, которым покрывается обнаженная поверхность па-

пиллярного слоя кожи с нанесенной каплей исследуемого медикамента, что, по мнению некоторых авторов (J. W. Re-buck и J. H. Crowley, 1955; B. M. Seinfeld, R. P. Meccombs, 1966; J. Connel, 1968; P. Wolf-Jurgensen и H. Holberg, 1968; J. Sarkany, 1968), может содействовать выяснению наличия сенсibilизации к лекарственным веществам. Имея эти дан-ные, мы хотели, так как в Советском Союзе этот тест не ис-пользовался, проверить его диагностическую ценность и вы-явить коррелятивные связи с другими диагностическими критериями медикаментозной аллергии. Всего исследовали 38 больных. 10 больных были с выраженными клиническими явлениями медикаментозной аллергии и 28 — с латентной формой аллергии к отдельным лекарствам, которая была подтверждена скарификационными кожными пробами с эти-ми медикаментами. У 12 больных (31,6%) мы получили по-ложительные результаты пробы «кожного окна» и у 26 больных (68,4%) — отрицательные. Проба «кожного окна» чаще быва-ла положительной у тех больных, у которых были выражены клинические признаки лекарственной аллергии. У 22 (58%) больных процент эозинофилов в отпечатке на стекле равнялся 0—1, у 4 (1,5%) — 2—4, у 10 (26,3%) — 5—10 и только у 2 (5,2%) больных — 10—20 (норма 0—4%). Самый большой процент эозинофилов наблюдался в случаях положительных проб с пенициллином и со стрептомицином.

Проба «кожного окна» занимает много времени (24 часа), имеет место продолжительный контакт исследуемого меди-камента с кожей больного, и к тому же она недостоверна. Ис-ходя из вышеизложенного, мы не рекомендуем ее для широ-кого применения в практической работе врача для диагности-ки медикаментозной аллергии.

ОЦЕНКА ПРОБНЫХ ДОЗ МЕДИКАМЕНТА

Назначение больным пробных доз медикамента с диаг-ностической целью является дискуссионным вопросом в ли-тературе. Некоторые авторы, отказываясь от кожных проб из-за возможных осложнений, отказываются и от пробных доз. Имея это в виду, с целью исследования специфичности кожных аллергических диагностических проб, вероятности осложнений от пробных доз медикамента, установления по-казаний и противопоказаний к назначению пробных доз мы исследовали 5 групп больных. I группа — 162 больных с по-ложительными скарификационными кожными пробами, II группа — 35 больных с отрицательными скарификационными

кожными пробами, III группа — 83 больных с положительными внутрикожными пробами и IV группа — 92 больных с отрицательными внутрикожными пробами, V группа — 4 больных, у которых получилась положительная скарификационная кожная проба с медикаментом (пенициллин, стрептомицин, этазол, витамин B₁), а также контрольная скарификационная проба с физиологическим раствором.

Всем больным I группы (с положительными скарификационными кожными пробами) пробные дозы вызвали некоторые общие реакции — озноб, повышение температуры, усиление кожной реакции на месте положительной скарификационной пробы, отек Квинке, высыпания на коже.

У больных с отрицательными скарификационными кожными пробами (II группа) пробные дозы не вызвали каких-нибудь заметных реакций со стороны организма.

В группе больных с положительными внутрикожными пробами (III группа) только в трех случаях (3,6%) наблюдали некоторые общие реакции от пробных доз.

В IV группе (с отрицательными внутрикожными пробами) применение пробных доз лекарства сопровождалось у 18 больных (19,6%) некоторыми общими аллергическими реакциями.

Мы считаем, что у больных V группы скарификационные пробы с медикаментом — ложноположительные и отражали повышенную неспецифическую чувствительность кожи. С целью доказательства мы назначили всем 4 больным пробную дозу медикамента внутримышечно, и у всех больных не было явлений, которые могли бы указать на аллергизацию к данному лекарству. В результате мы смогли успешно провести лечение этих больных указанными медикаментами.

Таким образом, данные наших исследований убедительно показывают, что положительные скарификационные кожные пробы, как правило, бывают аллергической природы, и их проверять пробными дозами не рекомендуем, так как могут возникнуть разные нежелательные местные и общие реакции организма. Хотя при исследовании больных II группы (отрицательные скарификационные пробы) пробные дозы медикамента дали у всех исследуемых отрицательный ответ, мы все-таки из-за осторожности предлагаем начинать лечение с пробной дозы. Мы не рекомендуем применять внутрикожную пробу из-за ее недостоверности в диагностике медикаментозной аллергии. Поэтому больных, которым производились внутрикожные пробы следует обязательно проверить с по-

мощью скарификационных проб (кроме случаев, когда внутрикожная проба вызывала клинические признаки аллергии).

В случаях, когда имеется подозрение, что скарификационная кожная проба ложноположительная (особенно, когда контрольная скарификационная проба с физиологическим раствором также положительная), следует результаты этой пробы проверить назначением пробной дозы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты произведенных нами исследований разрешают предложить группу основных критериев, применимых в диагностике лекарственной аллергии во врачебной практике.

1. Хорошо собранный аллергологический анамнез. Обращать особое внимание на аллергические проявления недавнего прошлого, так как возможна и спонтанная десенсибилизация. Уделить внимание наличию болезней пищеварительного тракта, очагов хронической инфекции, лабильности нервной системы, профессии, употребляемым лекарствам, наследственному фактору и т. д.

2. Кожные диагностические пробы. Следует применять скарификационные кожные пробы, как самые достоверные. Учитывая возможность возникновения ложноположительной кожной пробы из-за неспецифической чувствительности кожи, на коже другой руки в симметрическом месте ставить контрольную пробу с физиологическим раствором (если в анамнезе имеется проявление максимальной сенсibilизации, перед скарификационной пробой следует сделать капельную накожную пробу). Если скарификационная кожная проба отрицательная, лечение все же начинать только с пробной дозы. В случае подозрения на ложноположительную скарификационную пробу ее проверить назначением пробной дозы лекарства.

3. Проба местной капиллярной эозинофилии. Она служит для : а) быстрого установления характера поражения кожи, когда имеется подозрение, что оно является проявлением медикаментозной аллергии (особенно в тех случаях, когда надо отличить септическую сыпь от медикаментозной).

б) дифференцировки положительных аллергических кожных проб от ложноположительных.

4. Проба местной лейкоцитарной реакции. Она разрешает дифференцировать: а) аллергические поражения кожи от неаллергических, б) аллергические реакции немедленного типа от замедленного.

ВЫВОДЫ

1. Основные диагностические критерии, которыми может пользоваться любой врач в повседневной практике, чтобы уточнить диагноз медикаментозной аллергии, следующие:

- а) аллергологический анамнез,
- б) скарификационная кожная проба,
- в) проба местной капиллярной эозинофилии,
- г) проба местной капиллярной лейкоцитарной реакции.

2. Самая достоверная из кожных аллергических диагностических тестов — скарификационная кожная проба.

3. Внутрикожная диагностическая проба, реакция преципитации по Ouchterlony и проба «кожного окна» по J. W. Rebusk и J. H. Crowley ненадежны в диагностическом отношении и поэтому не пригодны, как диагностические критерии в работе практического врача.

4. Применение пробных доз медикамента в диагностике лекарственной аллергии из-за их значительного побочного действия ограничено. Их следует назначать, когда имеется подозрение, что скарификационная кожная проба ложноположительная.

5. Глюкокортикоидная проба показывает измененную реактивность организма при аллергии. При выраженной медикаментозной аллергии во всех случаях констатировали патологические эозинофильные кривые. При латентной у 64,3% больных нашли нормальные эозинофильные кривые и у 35,7% — патологические.

6. Проба местной капиллярной эозинофилии очень специфическая и достоверная. Она разрешает быстро дифференцировать аллергические поражения кожи от неаллергических, положительные кожные пробы от ложноположительных.

7. Проба местной лейкоцитарной реакции также специфична и достоверна. Она позволяет дифференцировать 3 типа кожных изменений — немедленную аллергическую реакцию, замедленную аллергическую реакцию и инфекционно-токсическое поражение кожи.

ПРИЛОЖЕНИЕ

АНКЕТА

- 1) Фамилия, имя, отчество, возраст, пол, место жительства (городской или деревенский житель), профессия, место и стаж работы;
- 2) Болезни (обращается внимание на грибковые заболевания кожи, болезни печени, тиреотоксикоз, синуситы, бронхиальную астму или астматический бронхит, экзему, крапивницу).
- 3) Очаги хронической инфекции.
- 4) Признаки астенизации центральной нервной системы.
- 5) Какие в прошлом употреблял лекарства, как их переносил, не было ли аллергических реакций?
- 6) Нет ли аллергии к отдельным пищевым продуктам, белковым веществам? Не было ли в детстве признаков экссудативного диатеза?
- 7) Как больной переносит укусы разных насекомых?
- 8) Нет ли аллергии к запахам, особенно во время цветения садов?
- 9) Произведенные прививки и вызванные ими реакции.
- 10) Профессиональный контакт с лекарствами.
- 11) Вредные привычки и их интенсивность.
- 12) Семейная аллергия и наследственность.
- 13) Произведенные кожные пробы и их оценка
- 14) Оценка общей аллергической реакции организма (повышение температуры, кожный зуд, изменения кожи и слизистых).

**Основные положения диссертации изложены
в следующих работах**

1. «Способ диагностики аллергических заболеваний» — Авторское свидетельство на изобретение № 289358, 1970 г. (Соавтор Ю. К. Купчинскас).
2. «Способ дифференциальной диагностики поражений кожи». — Авторское свидетельство на изобретение № 389359, 1970 г. (Соавтор Ю. К. Купчинскас).
3. Феномен местной эозинофилии. — Терапевтический архив, 1970, 6, 29—32 (Соавтор Ю. К. Купчинскас).
4. Диагностическое значение кожных аллергических проб при лекарственной аллергии. — Врачебное дело, 1970, 8, 5—8. (Соавтор Ю. К. Купчинскас).
5. Клеточный иммунитет при аллергических заболеваниях — Клиническая медицина, 1971, 3, 23—26. (Соавтор Ю. К. Купчинскас).
6. Глюкокортикоидная проба и местная эозинофилия, как показатель нарушения реактивности при медикаментозной аллергии. — В кн.: Аллергия и реактивность организма, том 2. М. — Львов, 1969, 52—54. (Соавторы Ю. К. Купчинскас, Н. П. Индрелене).
7. Значение пробы кожного окна в диагностике лекарственной аллергии. — В кв.: Вопросы аллергии. Материалы III Республиканской конференции, 1970, 144—145.
8. Кожные тесты в оценке сенсibilизации организма при ревматизме. — Материалы I Всесоюзного съезда ревматологов, Москва, 26—29 января 1971 года, 12—13 (Соавторы Ю. К. Купчинскас, Г. А. Кабашиинскене, Г. В. Матуленене).
9. Диагностическое значение анамнеза в диагностике лекарственной аллергии. — Материалы XX научной конференции преподавателей Каунасского мединститута, К., 1970, 147—148.
10. Значение реакции преципитации в диагностике лекарственной аллергии. — Материалы XIX научной конферен-

ции преподавателей Каунасского мединститута, посвященной 100-летию со дня рождения В. И. Ленина. К., 1969, 139—141.

11. Диагностическое значение местной эозинофилии при аллергии различного происхождения. — Материалы XIX научной конференции преподавателей Каунасского мединститута, посвященной 100-летию со дня рождения В. И. Ленина. К., 1969, 345—346.
12. Диагностическое значение местной лейкоцитарной реакции. — Материалы XX научной конференции преподавателей Каунасского мединститута. К., 1970, 164—166. (Соавтор Ю. К. Купчинскас).
13. Диагностическое значение количественных изменений эозинофильных лейкоцитов у больных медикаментозной аллергией. — Материалы XVIII научной конференции преподавателей Каунасского мединститута. К., сентябрь, 1968, 184—186. (Соавторы Ю. К. Купчинскас, Н. П. Индрелене).
14. Современные диагностические методы аллергии. — Свейкатос апсауга (Здравоохранение), 1971, 4, 14—16. (Соавторы Н. П. Индрелене, Г. А. Кабашинскене, Г. В. Матуленене).
15. Диагностическое значение феномена местной капиллярной эозинофилии. — В кн.: Вопросы аллергии. Материалы III Республиканской конференции, 1970, 75—77. (Соавтор Ю. К. Купчинскас).
16. Исследование клеточного иммунитета при аллергических заболеваниях. — В кн.: Вопросы аллергии. Материалы III Республиканской конференции, 1970, 74—75. (Соавтор Ю. К. Купчинскас).
17. Диагностическое значение кожных аллергических проб при медикаментозной аллергии. — Свейкатос апсауга (Здравоохранение), 1970, 3, 1—6. (Соавторы Ю. К. Купчинскас, Г. А. Кабашинскене).

8198

В. И. ЛЕНИН
КАУНАСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ