

1. Владимиров В. Я. Тер. арх., 1952, вып. 6. — 2. Волкова К. Г. Тез. докл. к сесс. по проблеме «Атеросклероз и инфаркт миокарда». Москва, 1958. — 3. Вовси М. С. Там же. — 4. Горинштейн, Касаткин, Меркуль, Филькова. Клин. мед., 1952, 1. — 5. Егоров М. Н., Ларинова В. И. Клин. мед., 1954, 5. — 6. Зилова Л. Н., Лакшина Л. К. Клин. мед., 1953, 1. — 7. Коняев Б. В. Тез. докл. XIV Всесоюзного съезда терапевтов, Москва, 1956. — 8. Кушелевский Б. П. Клин. мед., 1956, 3. — 9. Он же. Очерки по антикоагулянтной терапии. Медгиз, 1958. — 10. Орлова Н. П. Клин. мед., 1954, 1. — 11. Раевская. Инфаркт миокарда (особенности течения, тромбоэмболические осложнения). Докт. дисс. Москва, 1956. — 12. Шестаков С. В. Тер. арх., 1956, вып. 6. — 13. Он же. Клин. мед., 1956, 1.

Поступила 11 февраля 1959 г.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИКУМАРИНА ПРИ ТРОМБОФЛЕБИТАХ И ФЛЕБОТРОМБОЗАХ

(Клинико-экспериментальные исследования)

Канд. мед. наук И. А. Новиков

Из клинической больницы № 6 Мосгорздравотдела (главврач — И. Н. Курганников)

Врачи различных специальностей за последние годы все чаще сталкиваются с разнообразными проявлениями тромботического процесса — тромбофлебитами, флеботромбозами, коронаротромбозами, облитерирующими тромбангиитами, тромбозами мозговых сосудов и т. д.

После открытия и внедрения в широкую врачебную практику разнообразных антикоагулянтов были заложены основы патогенетической терапии этих заболеваний, а с появлением антибиотиков лечение некоторых из них приобрело и этиотропное направление.

Этио- и патогенетическое лечение сосудистых тромбозов позволило в большинстве случаев отказаться от хирургических методов лечения тромбофлебитов и флеботромбозов и вести больных с этими заболеваниями в условиях терапевтической клиники.

При различных формах тромбофлебита и флеботромбозах, то есть при таких заболеваниях, при которых особенно ярко проявляются патологические нарушения стабильности крови, ведущие к внутрисосудистым венозным тромбозам, нами применялся дикумарин (в отдельных случаях — пелентан).

При этом мы стремились выявить наиболее рациональную степень гипопротромбинемии, вызываемой у больных применением дикумарина, при которой предупреждается дальнейшее распространение сосудистого тромбоза.

Ряд вопросов, возникающих во время проведения клинических наблюдений, ответы на которые мы не могли найти в доступной нам литературе или толкования которых являются предметом споров, мы пытались разрешить проведением экспериментальных исследований на кроликах.

Под нашим наблюдением находилось 40 больных с флеботромбозами и различными формами тромбофлебита, из них 38 больных наблюдались в 1951—1953 гг. во II хирургической и II терапевтической клиниках и в клинике нервных болезней Центрального института усовершенствования врачей (на базе Московской городской больницы им. С. П. Боткина) и 2 больных — в амбулаторных условиях.

Среди больных было 14 мужчин, 26 женщин, в основном в возрасте от 30 до 60 лет (30 человек).

Из 40 больных 3 страдали флеботромбозами и 37 — различными

клиническими формами тромбоза (14 — острым, 6 — подострым, 15 — хроническим и 2 — мигрирующим тромбозом).

У 14 больных воспалительным процессом или тромбозом были поражены подкожные вены конечностей; у 18 — глубокие вены; у 8 — подкожные и глубокие вены конечностей.

Длительность заболевания была: у 17 — до месяца; у 6 — от 2 до 10 месяцев; у 8 — от года до 10 лет; у 9 — от 11 до 35 и более лет.

Дикумарин применялся всем 40 больным: 19 больным — только дикумарин, у 21 — в сочетании с другими лечебными средствами (повязками с мазью А. В. Вишневского, согревающими компрессами, озокерито-терапией, ультрафиолетовым облучением, пенициллинотерапией и приемами внутрь 4% раствора лимоннокислого натрия). В 7 случаях назначению дикумарина предшествовало применение пиявок. Такое комплексное лечение отдельных больных было вызвано или тяжестью заболевания, или осложнениями тромбоза (трофические язвы, экзематозные раздражения кожи и т. п.), или тем, что больные нередко поступали под наше наблюдение спустя некоторое время после стационаризации.

Во время применения дикумарина при стихании воспалительных явлений в пораженных венах мы назначали больным раннее вставание с постели и лечебную физкультуру, что способствовало улучшению кровообращения в ногах, устраняя опасность образования марантических тромбов в венах.

Дикумарин давался внутрь в дозах по 0,1 1—2—3 раза в день под строгим контролем протромбинового времени и анализов мочи. Содержание протромбина крови определялось методом Квика в модификации Д. П. Боровской и С. Д. Ровинской как до начала, так и во время применения дикумарина через каждые 48—72 часа (в отдельных случаях через большие сроки — 4—6 суток).

Обыкновенно применение дикумарина начиналось с больших суточных дозировок (0,3—0,2) с последующим уменьшением суточной дозы препарата (до 0,2—0,1), по мере снижения содержания протромбина крови. В дальнейшем для каждого больного устанавливалась индивидуальная суточная или курсовая доза дикумарина.

Таким образом, создавалась возможность необходимый период поддерживать постоянное содержание протромбина крови на сниженном уровне, в пределах 60—20% и не допускать значительных колебаний уровня протромбина в крови в период лечения.

При резком падении уровня протромбина крови (ниже 25—20%) дикумарин на несколько дней отменялся или применялся в малых суточных дозах (0,05). За этот период происходил некоторый подъем уровня протромбина в крови, после чего суточная доза препарата увеличивалась.

Суммарная доза препарата за период его применения (от 2 до 115 дней) колебалась от 0,4 до 10,3, что зависело от обширности распространения и тяжести воспалительного процесса в венах, времени применения препарата (в начале процесса или при остаточных явлениях), сочетания дикумарина с применением пиявок, лечения заболевания и степени эффективности дикумарина.

Большая часть больных (30 чел.) находилась на сниженном уровне протромбина крови, в пределах 60—20%. Остальным больным (10 чел.) небольшими дозами дикумарина уровень протромбина крови снижался в пределах 70—60%. Последнюю группу, в основном, составляли больные с остаточными явлениями поражения вен или больные в преклонном возрасте, которым снижение протромбина крови производилось более осторожно.

Наряду с определением содержания протромбина крови, в отдельных случаях мы определяли свертываемость крови по методу Фонио — Сали и время кровотечения по методу Дюке. Методом Детермана мы пользовались при определении вязкости крови.

У 28 больных, на основании катamnестических сведений или непосредственных наблюдений, нам удалось проследить отдаленные результаты (3—4 года) применения дикумарина.

При проведении клинических наблюдений было отмечено, что латентный период между началом применения больным дикумарина и действием препарата на свертываемость крови (удлинение протромбинового времени) различен у разных больных и растянут от 24 до 192 часов, что, по всей вероятности, зависело от индивидуальной чувствительности к дикумарину и от кумулятивных свойств данного антикоагулянта. Наиболее часто приходилось наблюдать латентный период, длившийся 48 часов (10 больных) или 72 часа (9 больных). Аналогичные латентные периоды при применении дикумарина (дикумароля) наблюдали и другие авторы.

Это явление давало нам основание в некоторых случаях (всего 7 больных) начинать лечение тромбоза или флеботромбоза с приме-

нения пиявок, гирудин которых оказывал более быстрое действие на свертываемость крови.

При применении дикумарина (или пелентана) при различных формах тромбофлебита или флеботромбозах наблюдались уменьшение и исчезновение (у 21 из 40) болевых ощущений и отечности мягких тканей пораженных конечностей, пальпаторной болезненности по ходу пораженных вен и воспалительной гиперемии кожи.

Наши наблюдения о положительном влиянии дикумарина на течение этих заболеваний идентичны с наблюдениями многих авторов.

Большинство объясняет терапевтический эффект при тромбофлебитах спазмолитическим и сосудорасширяющим действием дикумарина и пелентана, которые, кроме того, способствуют улучшению коллатерального кровообращения.

Б. П. Кушелевский (1953) считает, что, помимо прямого воздействия на сосудистую нервную систему, дикумарин вызывает сдвиги в медиаторных системах.

Уменьшение клинических проявлений поражения вен у больных наступало обычно при снижении содержания протромбина крови до 70—50%. Исчезновение острых симптомов заболевания наблюдалось при снижении уровня протромбина крови до 50—20%, причем в одних случаях раньше наступали уменьшения или исчезновения отечности мягких тканей ног, в других — боли в ногах и болевые ощущения при пальпации пораженных вен.

Эти факты дали основание предположить, что дикумарин, влияя на содержание протромбина крови, а возможно и на другие факторы, предупреждает распространение или увеличение тромбоза и тем самым снимаются спазм сосудов и боли, наблюдаемые при тромбофлебитах и флеботромбозах.

Этим, отчасти, можно объяснить более положительные и стойкие результаты лечения, полученные у 8 из 14 наших больных при острой форме тромбофлебита, у которых имелся «свежий» воспалительный процесс в пораженных венах, по сравнению с другими формами этого заболевания (таблица 1).

Результаты наших наблюдений на 40 больных с различными формами тромбофлебита и флеботромбозами, которым применялся один дикумарин (19 больных) и дикумарин в сочетании с другими лечебными средствами (21 больной), представлены в следующей сводной таблице:

Таблица 1

Результаты лечения по клиническим формам заболевания

Клинические формы		Результаты лечения			Смертельные исходы	Всего больных
		стойкие улучшения	удовлетворительный результат	без результата		
тромбофлебиты	острый	8	3	1	2	14
	подострый	1	3	2	—	6
	хронический	3	7	4	1	15
	мигрирующий	1	—	1	—	2
флеботромбозы		1	1	—	1	3
Всего больных		14	14	8	4	40

Группу со «стойкими улучшениями» составили 14 больных, у них после лечения полностью исчезли субъективные жалобы, а клинических явлений тромбоза или флеботромбоза и рецидивов в течение последующих 3—4 лет не было.

Группу с «удовлетворительными результатами» составили 14 больных, выписанных из больницы без общих и местных клинических проявлений текущего процесса в пораженных венах, но с последующими обострениями в течение 3—4 лет (от 1 до 3 рецидивов), и больные с остаточными явлениями отека в пораженных конечностях.

В группу «без результата» вошли 8 больных, у которых после лечения оставались клинические симптомы заболевания, и больные с прогрессирующим течением тромбоза.

4 больных скончалось. У них поражения вен воспалительным процессом или тромбозом сочетались с общими тяжелыми заболеваниями (атеросклероз сосудов, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, диабет, хронический лимфаденоз).

Следует отметить, что у 6 больных с тромбозами и флеботромбозами во время применения дикумарина наблюдались исчезновения уплотнений по ходу пораженных вен, возникших незадолго до применения антикоагулирующего препарата.

Экспериментальная часть настоящей работы была проведена на 221 кролике и осуществлялась на кафедре оперативной хирургии Центрального института усовершенствования врачей (зав.—член-корр. АМН СССР проф. Б. В. Огнев).

Так как в доступной нам литературе мы не встретили данных по ряду показателей крови у кроликов, нам пришлось предварительно на 140 кроликах провести исследования, которые позволили определить нормальные показатели времени кровотечения (методом Дуке), времени свертываемости крови (упрощенным методом Базарона), прочности кровяного сгустка на разрыв (прибором А. М. Гуревича в модификации проф. Б. Е. Вотчала). Была воссоздана кривая изменений протромбинового времени при различных концентрациях протромбина и кроличьей плазме (использовался метод определения протромбина крови Квика, в модификации проф. Б. А. Кудряшова), необходимая для правильного применения кроликам дикумарина.

Для достоверности данных цифровой материал был обработан методом вариационной статистики.

Экспериментальные тромбы у кроликов создавались в подкожных венах ушных раковин по методике проф. Б. В. Огнева.

Предварительно была определена необходимая концентрация (25%) раствора салициловокислого натрия, вызывающая образование внутрисосудистых искусственных тромбов; изучены влияние сосудистой лигатуры на образование тромба в лигированном сосуде и изменения в искусственных тромбах на различных сроках с момента их образования (от 1 до 4 недель).

Необходимо отметить, что искусственно созданные тромбы состояли, в основном, из эритроцитов и что в этих тромбах происходили на различных сроках с момента их образования такие же изменения, какие наблюдаются в естественном тромбе. Поэтому мы считали, что такой искусственный тромб может служить моделью для экспериментальных наблюдений по применению дикумарина подопытным животным.

Экспериментальные наблюдения проводились на 81 кролике. Для этой цели отбирались, независимо от породы и пола, здоровые кролики весом от 1500 до 2500 г. В период экспериментальных наблюдений содержание и питание животных не отличалось от обычных условий.

Понижение содержания протромбина крови до определенного уровня и поддержание его в необходимых пределах на протяжении всего опыта осуществлялось внутримышечными введениями различных доз дикумарина (от 65 до 10 гамм на 100 г веса животного).

Все 81 кролик были разделены на две основные группы. В I группе, состоявшей из 63 кроликов, проводились наблюдения над образованием внутрисосудистого экспериментального тромба при различных степенях (70—60%; 50—40%; 30—20%) снижения протромбина крови под влиянием дикумарина, и устанавливалась зависимость процесса тромбообразования от длительности периода гипопротромбинемии (от 7 до 14 дней). Одновременно у кроликов этой группы наблюдалось действие дикумарина на вязкость, время свертываемости крови, время кровотечения, количество тромбоцитов и прочность кровяного сгустка на разрыв.

Во II группе, состоявшей из 18 кроликов, исследовались тромболитические свойства дикумарина.

Контролем всех опытов в I и II группах кроликов служили гистологические иссле-

дования участков венозных сосудов, в которых создавались искусственные тромбы (гистологические препараты окрашивались гематоксилин-эозином).

В результате экспериментальных наблюдений выявилось, что возможность образования тромба в эксперименте уменьшалась, по мере понижения под действием дикумарина уровня протромбина крови и длительности периода гипопротромбинемии, предшествующего созданию внутрисосудистого тромба. Данное наблюдение иллюстрируется следующей таблицей:

Таблица 2

**Образование искусственного тромба у кроликов
при различных уровнях протромбина крови**

Группы кроликов	Общее количество кроликов	Количество случаев	
		без образования тромбов	с образованием тромбов
I. (контрольная) без введения дикумарина			
Образование тромба при содержании протромбина крови 100%	8	—	8
II.			
Образование тромба в период снижения содержания протромбина крови до 70—60% .	7	1	6
III.			
Образование тромба в период снижения содержания протромбина крови до 50—40% .	8	1	7
IV.			
Образование тромба после 7-дневного сниженного содержания протромбина крови до 50—40%	8	2	6
V.			
Образование тромба в период снижения содержания протромбина крови до 30—20% .	16 *	7	9
VI.			
Образование тромба после 7-дневного сниженного содержания протромбина крови до 30—20%	16	12	4

Одновременно у экспериментальных животных отмечено, по мере снижения под действием дикумарина уровня протромбина крови и увеличения периода применения дикумарина, постепенное удлинение времени свертываемости, а затем и уменьшение вязкости крови. Наибольшие изменения свертываемости и вязкости крови наступали при длительном (14-дневном) снижении уровня протромбина до 30—20%. При этих условиях зачастую не удавалось вызывать у кроликов образование искусственных внутрисосудистых тромбов.

Удлинение времени свертываемости и уменьшение вязкости крови, наблюдавшиеся нами при гипопротромбинемии, зависели, возможно, от влияния дикумарина на белковообразовательную функцию печени и уменьшения глобулиновой фракции крови, хотя М. Келлер и В. Мерц (1953) считали, что дикумарин вызывает переходящее повышение концентрации определенных фракций глобулина, преимущественно гамма-глобулинов.

Получено отсутствие зависимости колебания времени кровотечения и количества тромбоцитов от дозировок дикумарина и длительности его применения. Аналогичные данные получены А. Т. Новиковым и С. А. Перовым (1954) при применении дикумарина больным с инфарктом миокарда.

Л. И. Егорова и Б. В. Лютровник (1953) отмечали удлинение времени кровотечения при быстром и значительном понижении уровня протромбина (от 100 до 30—40%).

Наблюдаемые нами явления указывают на то, что дикумарин не оказывает непосредственного влияния на функцию костного мозга (аналогичные наблюдения имелись у А. Т. Новикова и С. А. Перова) и на способность капилляров и небольших кровеносных сосудов к быстрому сокращению при их повреждении. Последнее положение ставит несколько под сомнение сосудорасширяющие свойства дикумарина.

Резкое снижение у больных содержания протромбина крови при применении дикумарина до 50—20% вызывало некоторое опасение за прочность структуры внутрисосудистых тромбов и возможность возникновения эмболических осложнений. В связи с этим были проведены экспериментальные исследования прочности кровяного сгустка на разрыв у кроликов при различных степенях гипопротромбинемии. В результате выяснилось, что прочность кровяного сгустка на разрыв под влиянием дикумарина оставалась в пределах нормы (3 г 266 мг — 4 г 560 мг) или повышалась (6 г 470 мг — 24 г 200 мг), особенно при сочетании сниженного уровня протромбина крови до 30—20% и длительного применения дикумарина.

Нами проведены на 18 кроликах наблюдения над влиянием дикумарина на рассасывание искусственных внутрисосудистых тромбов различной давности.

В результате установлено, что дикумарин не обладает тромболическими свойствами.

Полученные нами результаты клинических и экспериментальных наблюдений позволили сделать следующие выводы:

1. В свете современных представлений о патогенезе сосудистых тромбов для рациональной патогенетической терапии и профилактики тромбофлебитов и флеботромбозов вполне обоснованно и правильно применение различных антикоагулянтов, в том числе и дикумарина.

2. Дикумарин обладает сильными антикоагулирующими свойствами и оказывает влияние на ряд факторов крови (содержание протромбина, свертываемость и вязкость), играющих основную роль в процессе сосудистых тромбозов.

3. Применение антикоагулирующих препаратов (дикумарина и пеллентана) должно проводиться с учетом индивидуальной чувствительности каждого больного к препарату и под строгим контролем протромбина крови и анализов мочи.

4. Дикумарин (и пеллентан) оказывает положительное влияние на течение тромбофлебита и флеботромбоза, особенно при острых стадиях заболеваний.

5. При применении дикумарина необходимо индивидуальными оптимальными суточными дозами препарата поддерживать постоянное содержание протромбина крови на сниженном уровне, в пределах 50—20%, так как только при этих условиях наблюдается уменьшение и исчезновение симптомов тромбофлебита и флеботромбоза, предупреждаются дальнейшее распространение и увеличение тромботического процесса и возможность эмболических осложнений.

6. Так как действие дикумарина (снижение содержания протромбина крови) наступает в основном через 48—72 часа, то применению дикумарина может предшествовать применение пиявок, гирудин которых оказывает более быстрое действие на свертываемость крови.

7. При лечении тромбофлебитов и флеботромбозов необходимо сочетать применение дикумарина с антибиотиками и местными лечебными средствами (повязки с мазью А. В. Вишневского, согревающие компрессы, ультрафиолетовое облучение и т. д.), так как только при такой комплексной терапии создается правильное этио- и патогенетическое лечение.

8. Прочность кровяного сгустка на разрыв под влиянием дикумарина остается в пределах нормы или повышается. Тем самым предупреждается опасность тромбоэмболических осложнений, особенно при

сочетании сниженного уровня протромбина крови до 50—20% и длительного применения дикумарина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева Л. М. Сов. мед., 1953, 7. — 2. Гуревич А. М. Лабор. практ., 1940, 4. — 3. Егоров М. Н. и Ларионов В. И. Клин. мед., 1954, 5. — 4. Егорова Л. И. и Лютровник Б. В. Сов. мед., 1953, 10. — 5. Зилова Л. Н. и Лакшина Л. К. Клин. мед., 1953, 1. — 6. Кушелевский Б. П. Клин. мед., 1950, 10. — 7. Кушелевский Б. П., Ясакова О. И., Ефимова Г. М. Сов. мед., 1953, 10. — 8. Навиков А. Т. и Перов С. А. Воен.-мед. журн., 1954, 7.

Поступила 6 июля 1958 г.

СОДЕРЖАНИЕ ЭОЗИНОФИЛОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА И РАКОМ ЛЕГКОГО

В. А. Германов

Из факультетской терапевтической клиники (зав. — проф. Н. Е. Кавецкий)
Куйбышевского медицинского института и госпитальной терапевтической клиники
(зав. — проф. А. И. Германов)

В современной гематологии признано, что эозинофилия возникает при аллергических реакциях и состоянии сенсибилизации. Эозинофильным гранулоцитам приписывают дезинтоксикационную функцию, участие в адсорбировании гистамина. По мнению П. Хейльмейера, у больных со злокачественными новообразованиями возможно состояние сенсибилизации продуктами опухолевого распада и при вторичной инфекции, осложняющей течение основного заболевания.

Г. Маршал, Л. Малле, П. Жирар, М. Казаль, Р. Делькур, Цанк, Андре наблюдали при обширном метастазировании рака различной локализации развитие костномозговой эозинофилии в сочетании с плазмцитозом костного мозга. Т. Робертсон, Э. Кларк и Л. Меррид считают вполне допустимой связь между развитием плазмцитоза и возникновением гипериммунного состояния. Однако, при злокачественных новообразованиях говорить об этой связи они считают еще преждевременным. При изучении костномозгового кроветворения у 94 больных раком желудка и 32 больных раком легкого мы постоянно обнаруживали отчетливое увеличение процентного содержания плазмцитов при выраженной нейтрофильной реакции в поздних стадиях рака желудка и при раке легкого. Несмотря на то, что вопрос об аллергических состояниях, об аутоиммунизации у больных раком желудка и раком легкого еще не вполне разрешен (Т. С. Гаушка), изучение плазмцитарной и эозинофильной реакций системы крови при этих заболеваниях представляет определенный интерес.

Литературные данные об эозинофильной реакции крови разноречивы. Г. Ф. Ланг, Г. И. Барадулин, П. Д. Либеров, И. А. Валединский, Э. К. Аркадьевская, Е. С. Бежанишвили, М. А. Ракчеева отмечали эозинопению при злокачественных новообразованиях. О. Негели и Г. Шультен считали эозинофилию у больных раком крайне редким явлением. Г. Рубинштейн, Л. А. Адливанкина, С. М. Гусман и Г. Н. Чекулаев изредка наблюдали увеличение процентного содержания эозинофилов у больных раком желудка.

По данным А. А. Багдасарова, М. С. Дульцина, М. Я. Анчелевича, Р. И. Родиной, у 110 больных раком желудка содержание эозинофилов было пониженным или в пределах нормы, только у четырех больных с метастазами рака в печень была эозинофилия. Эозинофилию в костном мозгу при метастазах рака описали Маршал и Малле, Г. Н. Чекулаев, Э. Л. Фридман и О. В. Хахалева. Грете и Шлиттер изучали содержание эозинофилов в крови 750 онкологических больных и в 26% обнаружили увеличение этих клеток более чем на 5%.

Как видно, некоторые авторы отмечают возможность развития эозинофилии у больных раком желудка. При раке легкого колебания эозинофилов не исследованы. Авторы названных работ не пользовались показателем эозинофилов в абсолютном исчислении.

Целью данной работы является изучение колебаний эозинофилов у большого контингента больных раком желудка и раком легкого с тем,