

Обзоры, рецензии, рефераты и проч.

Проф. Н. К. ГОРЯЕВ (Казань)

К вопросу о клиническом применении торотраста с целью гепатолиенографии

Торотраст—препарат фирмы Heyden—представляет собой коллоидальный раствор двуокиси тория. Изучению его, как контрастного вещества для рентгенологического исследования печени и селезенки, положили начало в 1929 году Ока и Радт. При внутривенном введении торотраст поглощается элементами ретикуло-эндотелиальной системы. Открывались заманчивые перспективы применения торотраста для рентгенологического исследования органов, богатых ретикуло-эндотелиальными элементами, прежде всего—печени и селезенки.

Имеется довольно большая литература по применению торотраста с целью гепатолиенографии, не только в эксперименте на животных, но и в клинике на людях.

В № 6 „Клинической медицины“ за 1935 г. Копельман и Иоффе приводят основные сведения по вопросу о гепатолиенографии. Заканчивая свое сообщение, они говорят: „трудно предсказывать, удержится ли торотраст в качестве контрастного вещества для диагностических целей при заболеваниях селезенки и печени у людей, учитывая, что все же имеются случаи смерти вслед за введением препарата“. Позднейших клинических сообщений о применении торотраста в советской литературе мы не встретили. Нам известны лишь два сообщения, посвященные вопросу о получении советского препарата,—проф. И. И. Жукова (1936) и В. И. Кумова (1938). Жуков говорит о том, что торотраст фирмы Heyden представляет собою контрастное вещество, наиболее удовлетворяющее всем требованиям, которые могут быть предъявлены к контрастным веществам, в том числе—и требованию „не обладать токсичностью“. Жуков говорит о большом спросе на препарат со стороны рентгенологов и, наконец, о возможности изготовления „нужного количества этого прекрасного контрастного вещества“.

У Кумова определенных указаний на клиническое применение торотраста нет. Он говорит лишь, что „за последнее время с большим успехом в медицине стала применяться коллоидальная окись тория, как контрастное вещество в рентгенологии“. В конце статьи Кумов упоминает о многочисленных опытах, столь необходимых для оценки и характеристики приготовленного им препарата, опытах, произведенных заведующим рентген. кабинетом Пермской 1-й клинической больницы—доцентом А. А. Яковлевым.

В своей статье „Клиника спленопатий“ (Осн. и д. стиж. совр. мед., т. 6) я вкратце остановился на гепатолиенографии и высказался в том смысле, что „применение торотраста в клинике должно быть крайне сужено“.

В известной мне иностранной литературе отрицательное отношение к применению торотраста в клинике с целью гепатолиенографии как будто становится господствующим мнением, но все же и сейчас некоторые находят возможным достаточно широко пользоваться методом.

При достаточном насыщении контрастным веществом: 1) отчетливо выступают размеры, форма и положение печени и селезенки; 2) вытеснение ткани этих органов узлами новообразований, кистовидными процессами (кисты, эхинококки), абсцессами, гранулемами, инфарктами и т. д. ведет к дефектам в тени органов, что, конечно, может очень существенно обогащать клиническую картину и содействовать правильному распознаванию; 3) даже сравнительно тонкие и диффузные изменения в структуре органов, какие бываю при циррозах печени, якобы отчетливо выявляются методом—более или менее отчетливая пятнистость, изменение (уменьшение) интенсивности тени, наряду с изменением величины органа; 4) уменьшение интенсивности

тени селезенки отмечено при миелоидной лейкемии; 5) преимущественное накопление контрастного вещества печенью и селезенкой помогает разобраться в тех случаях, когда трудно решить, к какому органу относится прощупываемое в брюшной полости тело, а также в случаях, когда нужно выяснить отношение болезненного процесса к диафрагме.

Однако на пути к широкому применению метода в клинике стоят существенные препятствия. Не только теоретические соображения, но и экспериментальные и клинические факты заставляют быть осторожным с применением торотраста у больных.

Как непосредственная, скоро-преходящая реакция отмечены: легкие боли в суставах, головные боли, умеренное, редко более значительное повышение температуры, боли в пояснице, в груди, рвота, отек век и лица. Имеются единичные случаи, где после введения торотраста наблюдались более серьезные явления: кровавая рвота, кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, даже случаи смерти больных. Однако такие случаи, во-первых, очень немногочисленны, а, во-вторых, не всегда ясно, какую роль в развитии тяжелых явлений или смерти сыграл торотраст. Отмечено влияние торотраста на кровь и кровотоки.

При изучении вопроса вскоре выяснилось, что торий стойко задерживается в печени и селезенке. Это заставляло опасаться вредного влияния тория на эти органы тем более, что радиоактивность тория не только сохранилась, но приходилось считать ее с возможностью ее усиления. Накапливались наблюдения, устанавливавшие анатомические изменения печени у животных, которым был введен торотраст.

Сказанным объясняется, что уже рано раздались голоса, предостерегавшие от применения торотраста у человека, или ограничивавшие—по крайней мере принципиально—применение торотраста случаями, где и без торотраста можно было ожидать недалекой смерти (злокачественные новообразования, пожилой возраст и т. д.). Совет по фармации и химии Амер. мед. ассоциации высказался против внутривенного применения торотраста. Журнал Амер. мед. ассоциации также решительно высказывается против внутривенного применения торотраста; между прочим указывается, что кажущееся отсутствие вредных последствий в течение нескольких лет не должно успокаивать, что изменения в тканях (некроз, злокачественный рост и др.) могут выявиться и позднее—через 10—15 лет, может быть и еще позднее.

Однако интерес к методу, к получаемым при применении его диагностическим результатам был настолько велик, а вредные последствия применения настолько слабо выступали даже при длительном наблюдении больных, что об опасностях и предостережениях как бы забывали и значительно расширяли показания к применению метода.

В сообщении Изетер и Уитмор (Jater a. Whitmore. Amer. j. Med. Sci.) отмечены следующие факты и высказывания авторов. Материал—несколько сот больных; наблюдения в общем больше 6 лет. Так как достаточно продолжительных наблюдений (в течение нескольких лет) еще мало, то нужно быть осторожным с применением торотраста, применять только малые дозы, напр. для ангиографии, или большие дозы для гепатоспленографии только на тех больных, продолжительность жизни которых ограничена немногими годами. Как примирить между собой с одной стороны, опасения, что на длительных сроках, через несколько лет после введения торотраста, могут выявиться нежелательные последствия, изменения функции и строения органов, ведущие к развитию тех или иных болезненных явлений, и с другой стороны, применение торотраста с целью гепатоспленографии в случаях травмы живота у девочки 8 лет, геморрагической пурпуры у девочки 10 лет, у женщины 33 лет с тяжелой желтухой и асцитом, с установленным биопсией острым воспалительным процессом печени—в анамнезе, и в ряде других?

Приводится 10 случаев, прослеженных после введения торотраста на протяжении нескольких лет. Прослежена судьба вещества в тканях 65 больных, у которых была произведена биопсия или вскрытие (от момента введения торотраста—от немногих дней до 3 лет).

Подытоживая этот материал, авторы отмечают: 1) среди 10 больных, прослеженных от 4 до 6 лет, есть такие, которые имеют очень серьезные заболевания—лейкемию и цирроз печени; все они чувствуют себя так же хорошо, как подобные больные вообще, или даже лучше. 2) Во всех случаях тень печени и селезенки прекрасно сохраняется, но есть признаки перемещения торотраста из этих органов в различной степени, с отложением его в прилежащих лимфатических узлах.

Авторы признают потенциальную опасность диагностического применения торотраста. При изучении его влияния необходимо учитывать время, протекшее после введения, и заболевание, по поводу которого применено вещество.

На основании гистологических картин в своих случаях авторы приходят к выводу, что ни в одном случае не было признаков повреждения тканей или клеточной реакции, которые могли бы быть приписаны присутствию тория.

К диаметрально противоположным выводам приходят Ланари, Йорг и Агир (Lanari, Jorg et Aguirre. Pr. med. 6/XI 1937). Изучением вопроса они занимались в течение 6 лет. Опыты на животных, полученные при этом гистологические картины печени и селезенки привели авторов к категорическому заключению, что торотраст не должен быть включен в число обычных методов исследования больных в клинике.

Основные полученные авторами факты: 1) накопление радиоактивного вещества в органах остается тем же и по прошествии 4 лет, 2) сохраняется выраженное радиоактивное действие его; влияние его сказывается 3) мобилизацией гистиоцитарных элементов, 4) образованием гранулем (как при инородных телах), 5) ишемическим некрозом. Авторы отмечают и дегенеративные изменения паренхимы. В результате в печени получают изменения дегенеративно регенеративного характера. Функциональное расстройство ретикуло-гистиоцитарной системы приводит к образованию макрофигов-гигантов, к редифференцированию ткани; позднее получается картина простой соединительно-тканной гиперплазии—цирроза, сочетающегося с картиной гепатоза. В селезенке наблюдаются аналогичные изменения—триада: некроз, гранулемы и мобилизация макрофигов. К этому присоединяются явления, связанные с гемолитическими свойствами радиоактивных солей: в первом периоде анемия и гемоглобинурия, позднее подавление функции селезенки—крововерной и по обмену железа. В заключение—склероз селезенки. Картины, описываемые Ланари и сотрудниками, не представляют конечной фазы процесса, но позволяют ее предсказать: заключительный и интенсивный цирроз печени и склероз селезенки. В селезенке авторы наблюдали начальные стадии развития узелков Ганди-Гамна (Gandy-Gamna) (сидерофиброзных).

Сопоставляя наблюдаемые в печени, селезенке и лимфатических узлах изменения с процессами другой этиологии, авторы между прочим находят общее с пневмокопниозом и в особенности с антракозом. Как особенность процессов, развивающихся при задержке тория, авторы подчеркивают наклонность к некрозированию ткани, выступающую здесь так сильно, как ни в каком другом случае.

Ланари и сотрудники напоминают, что поражение печени и селезенки, расстройство их функций должно сказаться и на состоянии других органов, например почек. Скрытое до того поражение почек может превратиться в более тяжелое. Все указанные процессы требуют для своего развития длительного периода времени.

Итак, выводы, к которым приходят цитированные сейчас французские авторы, резко расходятся с выводами Изтер и его сотрудников; особенно расхождение чувствуется, если мы учтем в этом вопросе практическое поведение американских клиницистов.

Между тем, если мы сопоставим фактический материал, именно патолого-анатомический, то расхождения здесь большого, принципиального нет. И в материале Изтер и сотрудников торий длительно остается внутри долек печени. Учтя влияние его влияние, мы должны ожидать здесь дистрофических явлений со стороны паренхимы и реактивных явлений, приводящих к циррозу,—со стороны межклеточной ткани, т. е. те процессы, которые наблюдали и так демонстративно иллюстрируют Ланари и сотрудники.

Уместно будет привести еще некоторые литературные справки по вопросу об изменениях в печени и селезенке.

Бюхнер (Büchner, 1932) считает несомненным общее повреждение функции ретикуло-эндотелиальной системы; в ряде случаев находил превращение купферовских клеток печени и ретикуло-эндотелия селезенки в гигантские клетки; отмечает ясное повреждение фолликулов селезенки; некрозов и цирротических изменений не находил.

Т. Негели и Ляухе (1936) нашли у собаки, убитой через 5 лет после введения торотраста, аденомы из печеночных клеток; авторы склонны были видеть в аденомах регенеративное явление как следствие повреждения печени, но затем от такого понимания отказались, так как нашли указания в литературе, что у собак подобные аденомы встречаются очень часто. Других изменений в печени и селезенке они не обнаружили, но нашли некрозы в лимфатических узлах, содержащих торий, что заставляет их высказаться против применения торотраста, особенно в больших дозах и у молодых людей.

Баселар (1934,—по реф. Кл. мед.) ссылается на Ламбена и других, описавших гепатиты мезенхиматозные и паренхиматозные от торотраста. Сам Б. находил тем большие повреждения, чем большие дозы были введены животному.

Флеминг и Чез (1936—по реф. Кл. мед.) в случае карциноматоза при вскрытии через 5 мес. после введения в вену 50,0 торотраста нашли в печени продуктивно-воспалительные изменения вокруг мелких зернышек тория между печеночными кле камн.

Якобсон и Розенбаум (Jacobson и Rosenbaum—1938) при вскрытии через 5 лет

после введения торотраста установили радиоактивность печени и объясняют влиянием радиоактивного вещества развитие фиброзной ткани в печени, селезенке и лимфатических узлах.

Иэтер и другие отмечают, как основную особенность рентгенографической картины печени при циррозе, уменьшенную интенсивность и пятнистость тени. В тех же выражениях характеризуется картина печени и селезенки при исследовании через несколько лет после введения торотраста — во всех случаях (см. материал 1938 г. Иэтер и Уитмор). Но здесь эта картина понимается авторами, как отражение перемещения тория в этих органах и в организме (в лимфатические узлы). Повидимому, хотя в описании картин, наблюдаемых при гепатолиенографии в случаях агрофического цирроза, с одной стороны, и в случаях, где с момента введения торотраста прошло несколько лет, с другой, — имеется значительное сходство, Иэтер и Уитмор считают возможным достаточно уверенно толковать эти картины. Конечно, перемещение торотраста в организме можно считать установленным фактом. Но все же у читателя может не быть такой уверенности, что побледнение и пятнистость тени во втором случае есть только следствие мобилизации контрастного вещества, а не проявление патологических процессов, разыгрывающихся в органах (печени и селезенке).

Каким образом Иэтер и Уитмор считают возможным, применяя повторно гепатолиенографию, следить за развитием патологического процесса в печени, если аналогичные изменения рентгенографической картины могут находить объяснение в мобилизации торотраста?

В приводимых Иэтер и Уитмор случаях повторные гепатолиенографии произведены (или только указаны?) через ряд лет. Если для мобилизации торотраста в организме требуются, видимо, годы, то и развитие болезненного процесса в печени может протекать в таких же темпах.

Из всего сказанного ясно, что в вопросе о клиническом применении торотраста с целью гепатолиенографии я отнюдь не склонен ослаблять формулировку, данную мною в статье „Клиника спленопатий“¹⁾. Мы имеем достаточные основания считать метод далеко небезопасным, особенно на отдаленных сроках.

Как будто одним из немногих показаний, которые считаются бесспорными, являются случаи, когда нужно выяснять, нет ли в печени метастазов злокачественного новообразования. В некоторых госпиталях Америки стало уже правилом применять торотраст при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта в предоперационном периоде, т. е. при решении вопроса об операбельности случая. Наличие метастазов в печени противопоказует операцию, делает ее бесполезной.

Повидимому и рентгенограмма не всегда достаточно отчетливо и убедительно выявляет метастатические узлы в печени, даже для опытного исследователя. Если в случае Эриксона и Риглера был вначале не замечен небольшой метастаз, то в 5-м случае Льюисона и в случае Тальяферро рентгенограмма не выявила обширных узлов новообразования. При сомнении Эриксен и Риглер высказываются за операцию.

Мне кажется, даже это показание к применению торотраста не является бесспорным. В материале Эриксона и Риглера заключение по рентгенограмме было проверено в 22 случаях — в 12 при аутопсии, в 10 при операции. Ошибочным заключение оказалось в одном случае — остался незамеченным небольшой метастаз. Всего метастазы были установлены в 9 случаях; рентгенологические в 8 случаях плюс случай, упомянутый сей час. Допуская, что в остальных 13 случаях отрицание метастазов в печени на основании рентгенограммы было правильным, мы должны будем признать, что торотраст в этих случаях был применен безрезультатно с точки зрения поставленной цели исследования. Отдаленных вредных последствий Эриксен и Риглер в своих случаях, видимо, не наблюдали. Но мы считаем такие последствия не исключенными. Эриксен и Риглер расценивают, как выгодное последствие введения торотраста, возможность позднее отметить появление метастазов. Однако, как будто и они не предлагают вводить торотраст с целью создать в печени фон, на котором выступили бы позднее появившиеся метастазы.

Как оценивать с точки зрения интересов больного положительные результаты применения торотраста — обнаружение метастазов? Эриксен и Риглер говорят, с одной стороны, о случаях, где лапаротомия обнаруживала метастазы в печени и получала характер диагностической операции, с другой — о мучительности операции в случаях, когда имеет место первичная локализация новообразования в гестив, и в бесцельности такой операции в случаях, где она незначительно отдала смертельный исход. Как не хирург, оставляю случай новообразования прямой кишки без рассмотрения. По отношению к новообразованиям, локализирующимся в других отделах желудочно-

¹⁾ Рукопись этой статьи была закончена и сдана в редакцию осенью 1937 года.

кишечного тракта, мне кажется, нет готового, не вызывающего возражений ответа на 2 вопроса: 1) что считать более безвредным (менее опасным) для больного—пробную лапаротомию, если она остается таковой, или применение торотраста? Морхардт (Morhardt) не сомневается, что пробная лапаротомия—более тяжелый диагностический метод. Я склонен высказать прямо противоположное мнение. 2) Как расценивать результат операции (удаление новообразования), если дальнейшее наблюдение выявит метастазы в печени? Едва ли может быть дан один ответ для всех таких случаев. Перед нашими глазами прошел такой случай. У проф. А. был обнаружен рак желудка. Операция оказалась достаточно трудной для хирургов; конечно, нелегкой и для б-ного, с достаточно тягостными явлениями в послеоперационном периоде (икота и др.) Однако позднее б-ной оправился настолько, что выходил, был свободен от выраженных болезненных ощущений. Такой период продолжался, к сожалению, недолго (2—3 мес.). Нарастающая слабость, чувство полноты в желудке, сердцебиение, явления глоссита. Б-ной снова почти не оставлял постели. Заключительный период с тяжелыми явлениями (икота, отеки ног, а затем и туловища, тяжелое общее самочувствие) продолжался 2—3 нед. Вскрытие показало чрезвычайно обширные узлы рака в печени; больше нигде ни на месте резекции, ни в железах рака не найдено. Между тем хирурги далеко не были уверены, что им удалось радикально резецировать пораженную часть желудка и duodeni. Как оценивать операцию в этом случае? Можно ли пожалеть, что не был применен торотраст, который, наверное, выявил бы метастазы в печени до операции? Я не считаю возможным утверждать, что в этом случае операция не облегчила для больного последующее течение заболевания; по словам близких—безусловно облегчила.

Вот соображения, которые заставляют меня сомневаться в том, чтобы введение торотраста было показано во всех случаях, когда ставится вопрос о радикальной операции при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта (не говоря уже о другой локализации).

Другой случай, когда гепатолиенография дает демонстративные, важные в диагностическом отношении картины, представляет наличие в печени или селезенке кист, абсцессов, первичных опухолей и т. п. Однако и здесь в оценке метода и при выработке показаний к нему нельзя исходить только из демонстративности и убедительности получаемых картин. В ряде случаев диагноз и без применения торотраста может быть поставлен с достаточной—для выяснения линии нашего вмешательства—точностью; другие методы рентгенологического исследования, конечно, не исключаются, иногда они могут быть очень полезны.

Уточнение диагноза, дифференциальный диагноз между опухолью в собственном смысле и между кистой или эхинококком—не всегда возможны и при применении торотраста. И в этих случаях я против широкого применения торотраста, считаю—при настоящем положении вопроса—применение этого метода допустимым только в случаях, где без него не удастся определить линию нашего поведения (по отношению к тому или другому вмешательству).

Сопоставляя случаи обызвествленной кисты селезенки—Гатерслебена (диагноз поставлен без применения торотраста) и Равенна (применен торотраст), я считаю примером, достойным подражания, первый. К сожалению, я не знаю сообщения Равенна в оригинале, не знаю, было ли сделано все для распознавания прежде, чем был применен торотраст. В другом сообщении, также известном мне лишь по реферату, Равенна говорит о необходимости осторожного применения торотраста, ограничивая его случаями, где диагноз не может быть поставлен без этого.

Так же нужно высказаться относительно применения торотраста при подозрении на сифилитическое поражение печени. Радониич приводит очень демонстративную рентгенограмму при гуммах печени.

Понятно, что я склонен высказаться вообще против применения торотраста при диффузных заболеваниях печени, а не только в далеко зашедших стадиях их. Пусть нелегко, иногда может быть и невозможно, составить себе ясное представление о сущности происходящих в печени процессов и о характере происшедших уже структурных изменений—особенно в ранних стадиях заболеваний. Если торотраст не безразличное средство для печени, то применение его неуместно там, где мы стремимся применить принцип возможного щажения органа, а таково наше стремление при различных диффузных заболеваниях печени.

Я остаюсь при высказанном мнении, несмотря на заявление Иэтер и Уитмор, что их больные с циррозом печени чувствуют себя после применения торотраста не хуже, а, может быть, даже лучше, чем аналогичные больные, не подвергавшиеся такому вмешательству.

Большого внимания, мне кажется, заслуживает сравнительно медленное и доброкачественное течение лейкемий у больных, которым был введен торотраст. Если это подтвердится при дальнейших наблюдениях, то в этом—по моему мнению—мы будем

иметь лишнее доказательство того, что торограф не безразличное вещество для организма, в частности для ретикулоэндотелиальной системы; благоприятное влияние на течение лейкемий вполне вяжется с представлением о торографе, как веществе, блокирующем ретикулоэндотелиальную систему.

При диффузных процессах в селезенке сравнительно наибольшее значение придают гепатолиенографии даже Изтер и Отел. Возможность составить сравнительно точное представление о величине селезенки, они, как и Эриксен и Риглер, оценивают, как существенную деталь в гепатолиенографической картине при заболеваниях печени.

Из всего сказанного ясно, что совершенно неуместно применение торографа на здоровых людях и на больных не с прямыми диагностическими целями, а для наблюдения сократительности селезенки и печени, хотя бы эти наблюдения имели даже известную диагностическую ценность, а не один лишь теоретический интерес. Бенаму и Марчиони (Benhamou et Marchioni) правильно постуляют, предпочитая пока что производить такие наблюдения без применения торографа, хотя в своих наблюдениях они не отмечали вредных последствий последнего.

Мы интересовались применением торографа с целью гепатолиенографии. Как контрастное вещество он мог бы найти применение и был испытан и для исследования других органов и систем. Интракраниальное применение его встречает те же препятствия, которые стоят на пути гепатолиенографии. И здесь задержка в тканях, радиоактивное действие, ведущее к разрушению клеток и к воспалительной реакции с последующим рубцовым превращением или даже с саркоматозным разрастанием—делают применение торографа опасным. Штак и Ривс (Stuck a. Reeves—Chicago по реф. Presse méd. 1939, № 11, стр. 30 и J. A. M. A. Vol. III, № 10, стр. 971—опыты на кошках, собаках и обезьянах). На возможность развития под влиянием тория злокачественных новообразований указывают Цадек (Zadek, Fol. haem. 1937 г.) Джай (Syl j. A. M. A. V. 108, стр. 403), Л. Фаулдс (см. J. A. M. A. V. 112, стр. 563).

О вредных последствиях введения торографа с целью пиелографии говорят Краусс и Шееде (по реф. Кл. мед. 1935, № 5, стр. 272).

Применение торографа с целью маммографии встречает различную оценку. Хиккен, Бест, Хант и Харрис (Hicken, Best, Hunt a. Harris по реф. A. M. A. V. 110, стр. 1783) дают методу положительную оценку, неудачи и нежелательные последствия объясняют недостаточно совершенной техникой. Рейс и Мизиров (Reis a. Mesirov, J. A. M. V. 110, № 23) и Романо и Мэк Фитридж (Romano a. Mc Fetridge—там же) отмечают ряд отрицательных сторон в методе. Первое сообщение говорит о задержке торографа на многие месяцы, об образовании гигантских клеток, круглоклеточковой инфильтрации, гиалинизированной соединительной ткани, некрозов, о тягостных для больных явлениях соматического и психического характера. Во втором сообщении отмечаются диагностические ошибки и последовательные реакции, до очень тяжелых.

Вначале я уже указал, что отрицательное отношение к применению торографа в клинике становится господствующим мнением. Отрицательные стороны торографа заставляют искать других контрастных веществ—см. напр., сообщение Беккермана и Попкена (Beckermann u. Popken—Fortschr. auf. d. Geb. d. Röntgenstr. T. 58, № 6, дек. 1938 по реф. Presse méd. 1939, № 35, стр. 85—86).

Поступила 21.XI. 1939.