

Отдел I. Оригинальные статьи.

Из Факультетской Терапевтической клиники Астраханского Мед. Института. (Директор проф. И. В. Мурашев).

Посвящается памяти Г. А. Захарьина по случаю 30-летия со дня его смерти.

К вопросу о токсичности метиленовой синьки¹⁾.

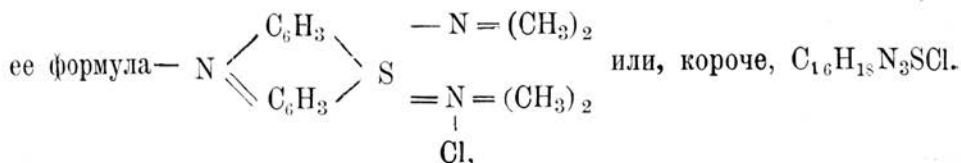
Ассистента клиники прив.-доц. А. И. Пучена.

Метиленовая синька была открыта химиком Carreau в конце XIX столетия. R. Koch, в 1882 году, впервые применил ее в микроскопической технике, работая с открытым им возбудителем туберкулеза. Позднее, в 1890 г., Ehrlich подметил сродство метиленовой синьки к нервной ткани и ее болеутоляющее действие. Через год она была предложена Gutmann'ом, а затем и Giemsa'ой для лечения малярии. С этого времени синька стала применяться для лечения самых разнообразных заболеваний и, как видно из литературы, с известным успехом, напр., при заболеваниях мочевых путей гонорройного характера, при дизентерии, возвратном тифе, при туберкулезе гортани, при новообразованиях, нефритах инфекционного порядка и пр. Применение синьки при упомянутых заболеваниях основывается, с одной стороны, на антисептических свойствах ее, доказанных рядом исследователей (Нечаев, Букоемский и др.), с другой — на избирательной способности синьки окрашивать различные микроорганизмы, чем вызывается, повидимому, их гибель. Особенно большое распространение получила в наше время метиленовая синька при лечении малярии, в качестве подсобного средства к хинину, а также при идиосинкразии к последнему, когда синька является чуть ли не единственным действительным средством против этой болезни.

В большинстве случаев метиленовая синька употребляется внутрь в порошках, в комбинации с мускатным орехом — для предотвращения часто наблюдающихся при даче ее явлений дизурии. Применяется она также подкожно вместе с хинином (Кушев) и даже в виде внутривенных вливаний 20% раствора (Ляховецкий). В нашей клинике метиленовая синька применяется, главным образом, при малярии — или совместно с хинином, или одна, при чувствительности больных к хинину. Синька назначается обычно per os. Кроме того с большим успехом мы назначали ее в клизмах (в разведении 1:1000) при амёбной дизентерии (наблюдения ординатора клиники д-ра И. Г. Щеколдина).

¹⁾ Доложено в заседании Научной Конференции врачей Первой и Факультетской Терапевтической клиник Астраханского Медицинского института 15/XI 1926 г.

По Кравкову химическая формула метиленовой синьки— $C_{16}H_{17}O_3S$. По Bernstein'y, впервые точно определившему ее химический состав,



На рынок выброшен целый ряд марок метиленовой синьки, но наибольшим распространением пользуется синька германских фирм Merck'a и Meister-Luzius, химически-чистая. Высшей дозой для приема внутрь, для взрослого, Кравков считает 1,5 pro die. Другие авторы, применявшие синьку на большом материале больных (Иванов, Тенфильев), определяют терапевтическую дозу синьки для взрослого от 0,5 до 2,0 pro die, а некоторые (Михайлов)—даже в 3,0, причем указанные авторы не дают достаточной мотивировки, почему они рекомендуют именно такие дозы. Это и понятно,—так как до сих пор еще нет единодушия в понимании действия метиленовой синьки на отдельные ткани и органы. Одни авторы, напр., Нефедьев, Михайлов, Combetal, испытывавшие действие метиленовой синьки на довольно большом материале, как экспериментально на животных, так и терапевтически на больных, приходят к заключению, что метиленовая синька является довольно токсичным веществом, могущим вызвать дегенеративные процессы в важных для жизни органах. Другие (Тенфильев, Иванов), также ставившие эксперименты на животных, держатся иного взгляда. Так, Тенфильев в своей диссертации говорит, что метиленовая синька, вводимая кроликам внутрь в лечебных дозах в продолжении от 20 дней до 2 месяцев, не влекла за собой никаких неблагоприятных явлений при жизни и не вызывала никаких дегенеративных изменений во внутренних органах: печени, почках, сердце. Он полагает, что авторы, указывающие на сильную токсичность синьки, имели дело с препаратом плохого качества, содержавшим примеси мышьяка и хлористого цинка. Считаю, впрочем, необходимым здесь несколько уточнить только что приведенные наблюдения Тенфильева. Последний упоминает, что у кролика № 8, получавшего синьку под кожу в количестве 1,0 в день (в переводе на вес взрослого человека) в течение 20 дней, и у кролика № 7, получавшего синьку внутрь в количестве 2,0 в течение 21 дня, были констатированы,— правда, в легкой степени,—явления мутного набухания эпителия почек, т. е. начало дегенеративного процесса в паренхиме этих органов.

Почти все авторы, работавшие с метиленовой синькой, отмечают, что она, при внутреннем употреблении, очень часто вызывает явления раздражения со стороны желудка (рвоту, тошноту, боли под ложечкой) и со стороны мочевого пузыря (дизурию и т. п.), которые обычно исчезают при прекращении дачи синьки.

Изучая вопрос о токсичности метиленовой синьки и довольно часто наталкиваясь в клинике на упомянутые выше явления раздражения желудка и мочевых путей, мы в отдельных случаях наблюдали, кроме того, и более серьезные последствия от длительного употребления метиленовой синьки в терапевтических дозах. У нескольких больных, прошед-

ших через клинику и долгое время лечившихся синькой, в дальнейшем можно было констатировать явления нефропатии.

Приведу кратко истории болезней этих случаев:

Случай I. Больной Г., молодой, человек, помощник командира парохода, 29 лет, поступил в клинику в декабре 1924 г. по поводу заболевания амёбной дизентерией. Больному, между прочим, была назначена метиленовая синька в клизмах из раствора 1:1000 (т^р клизм 40° R., величина—5-6 стаканов); клизмы эти в начале делались два раза в день, а затем один раз. Во время лечения были явления дизурии, но моча отклонений от нормы не представляла. Всего больной получил приблизительно около 40 клизм и, затем, после дополнительного лечения эметинном выписался из клиники, чувствуя себя совершенно здоровым. Спустя 5 или 6 месяцев, мне пришлось, по просьбе его родственников, посетить Г. в одной из больниц г. Астрахани, где он лежал: у него в это время был в полном расцвете нефрозо-нефрит (белок, форменные элементы, красные кровяные тельца в моче). На основании вопроса самого больного и его родственников ближайшей причины развития воспаления почек установить было нельзя. Больной после выписки из клиники чувствовал себя вполне хорошо и лишь за 2—3 месяца до того, как я посетил его в больнице, стал замечать у себя отеки лица и ног, наконец, принужден был лечь в больницу. Никаких инфекций после выписки из клиники он не переносил.

Случай II. Больной С., 35 лет, наборщик, также лежал в клинике в 1925 году, в ноябре месяце, по поводу хронического колита (предполагалась амёбная дизентерия) и малярии; каких-либо изменений в почках тогда не отмечалось. Больной подвергся лечению метиленовой синькой в клизмах и, почувствовав облегчение после курса в 20—25 клизм, выписался. Вскоре, однако, —месяца через два,—он снова поступил в клинику по поводу отеков всего тела, причем у него были обнаружены явления нефроза.

Случай III. В амбулаторию клиники в 1925 году обратилась за советом больная А., 30 лет., домашняя хозяйка, по поводу тропической малярии. Малярией она страдала с детства, много лечилась, принимала хинин, но за последнее время он стал мало помогать, и потому больная было рекомендовано комбинированное лечение хинином и синькой. Она принимала последнюю втечение 2 месяцев (в среднем по 1,0 синьки в день), и припадки малярии у ней сошли на нет. По поводу наблюдавшейся у больной, при лечении синькой, дизурии, у ней исследовалась моча, но с отрицательным результатом на какие-либо ненормальности со стороны почек. Спустя некоторое время (1½ месяца), больная опять обратилась в клинику, с новой амбулаторию, но уже с другими жалобами,—ее стали беспокоить отеки лица. А. была положена в клинику, где у ней обнаружили явления нефроза. Как и в первых двух случаях, за время после лечения синькой больная никаких инфекций не переносила, да и малярия ее за последнее время не беспокоила.

Случай IV. Больная Р., 37 лет, домашняя хозяйка, обратилась в амбулаторию клиники в январе тек. г. по поводу заболевания почек. Из анамнеза пациентки удалось выяснить, что она перенесла ряд инфекций: в 1921 году болела сыпным и брюшным тифами, с 1922 г. и до последнего времени часто болеет малярией. После упомянутых заболеваний расстройств, характерных для заболеваний почек, у ней, однако, не наблюдалось. В 1925 году, будучи в Самаре, она обратилась на местную малярийную станцию, где ей проделали 8 внутривенных вливаний хинина с метиленовой синькой (4 дня по 1 вливанию в день и 4 дня—по 2 вливания в день). Через три дня после последнего вливания у больной развились отеки лица и живота, в моче появилось много белка, и лечивший Р. врач признал у нее острое воспаление почек. Вливания тогда были прекращены. Больная, отправившаяся вниз по Волге, принуждена была по дороге слечь в Сызрани в больницу, где врачи подтвердили, что у нее воспаление почек. Сделанное в нашей клинике исследование мочи также позволило определить у ней наличие нефрозо-нефрита.

Приведенные случаи дают нам некоторое основание думать, что почечная паренхима относится, видимо, безразлично к длительному введению метиленовой синьки. Хотя мы не можем с уверенностью сказать, что в наших случаях действительной причиной заболеваний почек являлась именно метиленовая синька,—за исключением, пожалуй, последнего

случая, где сама больная категорически утверждала, что у нее заболели почки только после внутривенного введения метиленовой синьки,—но все же можно думать, что та метиленовая синька, которая очень часто вызывает раздражение мочевыводящих путей, вредно влияет и на паренхиму почек. Если, быть может, введение в организм синьки на абсолютно-здоровую почку влияния и не оказывает, то на чувствительной почке, ослабленной чем-либо ранее, введение синьки отражается значительно сильнее, и, в конечном итоге, может повести к дегенеративным, даже воспалительным процессам, что, вероятно, и имело место в наших случаях.

Имея в виду разноречивость мнений, существующих в литературе по вопросу о токсичности метиленовой синьки, а также учитывая вышеприведенные случаи из материала клиники, мы решили заняться этим вопросом более подробно, проследив действие метиленовой синьки при помощи эксперимента на животных. Мы хотели проследить действие синьки на внутренние органы, главным образом на почки, вначале при введении больших ее доз, токсичных, а затем поставить ряд опытов с введением животным синьки в пределах терапевтических доз, при длительном их применении. Для своих опытов мы пользовались исключительно синькой фабрики Мерск'а, химически-чистой, которую получали от Астраханского Аптекоуправления, и только, в одном опыте, последнем, применили синьку Meister-Luzius'a, также химически-чистую. Синька вводилась нами животным подкожно в 1--1½ 0/0 стерильном растворе. Инъекции ее делались почти ежедневно. На месте впрыскиваний почти всегда получались болезненные инфильтраты, которые ни разу не доходили, однако, до абсцессов; в двух случаях на месте впрыскивания получился студенистый отек с гибелью эпидермиса, так что одному кролику пришлось прекратить введение синьки.

Первую серию опытов, т. е. введение синьки в токсических дозах, мы проделали на двух свинках и одном кролике.

Опыт № 1. Черная свинка весом 200,0. Было введено 16/V 1925 г. 0,03 метиленовой синьки (что для взрослого человека соответствует дозе в 10,0). Свинка в ночь погибла и 17/V была вскрыта.

Опыт № 2. Рыжая свинка весом 380,0. Введено 16/V 1925 г. зараз 0,03 метиленовой синьки (что для взрослого человека составит дозу около 5,0). Свинка прожила сутки. 17/V новое введение синьки в количестве 0,03. К полудню свинка погибла. Вскрытие.

Найденные нами на вскрытиях патолого-анатомические картины в обоих случаях были почти одинаковы: все внутренние органы по вскрытии их вскоре принимали резко выраженный синий цвет; серозные полости (брюшина, плевра) жидкости не содержат; сердце увеличено, дрябло, печень местами представляется жирно-перерожденной, почки увеличены в размерах, мочевой пузырь наполнен резко-синего цвета мочей. При микроскопическом исследовании ¹⁾ (окраска гематоксилин-эозином и по Van-Gieson'y) оказалось, что кровеносные сосуды сердца резко переполнены кровью, ядра клеток сердечной мышцы бледно окрашены, поперечной исчерченности не видно (мутное набухание). Печень: капсула не утолщена, соединительнотканые прослойки также не утолщены, кровеносные сосуды содержат умеренное количество крови, протоплазма самих печеночных клеток представляется мутной, многие печеночные клетки вакуолизированы, границы отдельных клеточных элементов плохо различимы, ядра бледно окрашены (мутное набухание и жировая дегенерация), в Глиссоновой капсуле, вокруг кровеносных сосудов, имеется небольшая

¹⁾ Изготовленные нами микроскопические препараты просматривались проф. Г. Г. Непряхиным и его ассистентом Н. И. Ермаковым, которым и приношу здесь свою признательность.

эмиграция форменных элементов крови. Почка: капсула не утолщена, соединительнотканная основа представляется в виде тонких прослоек, сосуды в межуточной ткани почек расширены и содержат большое количество эритроцитов; капилляры и мелкие сосуды интерстициальной ткани также наполнены кровью (гиперемия почек), эпителий мочевых канальцев представляется набухшим, мутным, контуры отдельных клеточных элементов его плохо различимы, ядра некоторых клеток бледно окрашены (мутное набухание).

Опыт № 3. Кролик-самка в 2 кило весом. Выпрыснуто 14/VIII 1925 г. 0,075 метиленовой синьки. Кролик здоров, ест хорошо. На следующий день введено снова 0,1 метиленовой синьки (соответствует дозе в 3,2 для взрослого человека). В ночь произошли преждевременные роды (животное оказалось беременным). 16/VIII перерыв во введении синьки. 17/VIII новое введение 0,1 метиленовой синьки; кролик мало ест, беспокоен. 18/VIII выпрыснуто 0,1 метиленовой синьки, после чего опять преждевременные роды. 19/VIII перерыв во введении синьки. 20/VIII выпрыснуто 0,1 синьки, после чего в ночь живорождение 4-х недоношенных плодов. 21/VIII снова выпрыснуто 0,1 метиленовой синьки; кролик мало ходит, больше сидит. 22/VIII введено еще 0,1 метиленовой синьки; корм цел; в ночь кролик погиб и 24/VIII был вскрыт. Микроскопическая картина органов при вскрытии напоминала ту, какая встретилась у морских свинок в предыдущих опытах, только в полости брюшины у кроличихи было найдено небольшое количество синеватой жидкости, а желчный пузырь был растянут содержимым синего цвета. При микроскопическом исследовании печени была найдена резко выраженная жировая инфильтрация печеночных клеток. Почка представляли довольно значительные изменения: их капсула не утолщена, сосуды интерстициальной ткани, как крупные, так и мелкие, наполнены кровью, Мальпигиевы клубочки содержат некоторое количество эритроцитов, протоплазма клеточных элементов Мальпигиевых клубочков резко вакуолизирована (жировое перерождение), клетки Баумановой капсулы набухли, во многих местах смущены, эпителий извитых мочевых канальцев представляется мутным, многие ядра бледно окрашены или совершенно отсутствуют, просвет канальцев занят белковыми массами, в некоторых канальцах можно отметить полную гибель клеток (острый паренхиматозный нефрит); со стороны интерстициальной ткани почек воспалительная реакция отсутствует.

Резюмируя результаты, полученные нами от первых трех опытов, с введением токсических доз метиленовой синьки, надо сказать, что мы обнаружили, несомненно, довольно значительные изменения как в печеночных клетках,—в виде жирового перерождения,—так и в почках, в особенности у кролика, который получал синьку более продолжительное время (9 дней), чем свинка; эти изменения в почках варьировали, начиная от мутного набухания эпителия извитых канальцев вплоть до гибели этого эпителия и жирового перерождения клеток Баумановой капсулы.

В дальнейшем мы стали вести наблюдения над действием метиленовой синьки, вводимой длительно в терапевтических дозах, причем доза эта определялась нами в 1—2 грм. синьки из расчета на взрослого человека (вес 64 кило). Указанные наблюдения мы провели на 4 кроликах, которые получали синьку от 18 до 63 дней, с некоторым перерывом.

Опыт № 4. Белый кролик-самка весом 1530,0. Синька вводилась в количестве 0,03 (что для взрослого человека составляет дозу в 1,5) в течение 18 дней с перерывом в 4 дня (с 12/XII 1925 г. по 1/I 1926 г.). У кролика на месте инъекций образовался студенистый отек, в силу чего пришлось дальнейшие инъекции оставить. 1/I животное было убито. Макроскопически во внутренних органах особых изменений не оказалось. Микроскопическое исследование почек обнаружило незначительное набухание и помутнение эпителия извитых канальцев и петель Henle. В печени можно было подметить лишь некоторое переполнение кровью центральных вен.

Опыт № 5. Белый кролик-самец весом 1724,0. Синька вводилась в количестве 0,05 (для взрослого человека 2,0) в течение 60 дней (с 12/I по 22/III 1927, 10 дней перерыв). Вначале кролик не обнаруживал никаких признаков токсического дей-

ствия синьки, но под конец опыта стал плохо есть, сильно худел, мало двигался. 22/III смерть. Вскрытие обнаружило синеватое окрашивание внутренних органов, главным образом печени; желчный пузырь был переполнен синим содержимым; серозные полости не содержали выпота; почки были растянуты, дряблы. Микроскопическая картина: в печени местами имеются резко вырезанные явления застоя крови в отдельных долях, междольчатая соединительная ткань в отдельных участках обнаруживает явления мелкоклеточной разлитой инфильтрации, печеночные клетки слегка набухли (явления белкового перерождения), в протоплазме их во многих долях заметно скопление мелких зерен желтоватого, с бурым оттенком, пигмента; почки: эпителий извитых канальцев, отчасти петель Henle и некоторых собирательных трубочек представляется несколько набухшим и мутным, вследствие чего просветы канальцев сужены, а в некоторых участках почти совершенно закрыты; ядра эпителия везде отчетливы, единичные из них красятся несколько пикнотически; некоторые из клубочков слегка увеличены в размерах, но везде клубочки проходимы для крови; сосуды разного калибра без особых изменений.

Опыт № 6. Белый кролик — самец весом 1122,0. Синька вводилась в количестве 0,016 (1,0 для взрослого человека) в течение 63 дней (с 12/I до 27/III 1927 г. с 12 днями перерыва). 27/III кролик убит; за последние дни он обнаруживал вялость. Вскрытие дало почти ту же картину, что и в опыте № 5. Микроскопическое исследование почек показало, что эпителий извитых канальцев в значительно большей степени набух и мутен, чем в предыдущем опыте; просветы канальцев всюду резко сужены и во многих местах отсутствуют; клубочки несколько набухли, увеличены в размерах, ядра клеток их слегка увеличены; сосуды мозгового слоя заметно растянуты кровью. В печени найдены такие же изменения, что и в опыте № 5.

Опыт № 7. Черный кролик — самец весом 1326,0. Синька, в количестве 0,018 (1,0 для взрослого человека), вводилась в течение 19 дней (с 12/I 1927 г. по 2/II с перерывом в 3 дня). К концу января животное стало заметно — вялым, плохо ело. 2 II ночью кролик погиб. При вскрытии оказалось, что большинство органов нормального цвета, за исключением незначительной синеватости желчного пузыря и мочевого пузыря; серозные полости не содержат выпота. Микроскопическая картина печени — та же, что и в опыте № 5; то же надо сказать и относительно почек, только дегенеративные изменения в них выражены менее резко, но за то более значительно выступают явления застоя.

Результаты произведенных нами опытов говорят, таким образом, что и при введении в организм терапевтических доз метиленовой синьки после целого ряда впрыскиваний наблюдается токсическое действие ее на паренхиму почек, выражающееся в повышенном кровенаполнении сосудов, и мутном набухании эпителия извитых канальцев и дегенеративных изменениях эпителия Баумановой капсулы, причем, чем менее долгое время вводилась синька, тем слабее выступали дегенеративные изменения, и наоборот. Обстоятельство это и приведенные выше клинические наблюдения заставляют нас рекомендовать известную осторожность при назначении метиленовой синьки для лечения тех или иных заболеваний. Во всяком случае лечение это надо проводить при условии самого внимательного и систематического исследования мочи на белок и форменные элементы, в особенности в тех случаях, где можно заподозрить подорванность сопротивляемости почек вследствие ранее бывших инфекций. Лечение метиленовой синькой требует от нас крайне внимательной индивидуализации каждого отдельного случая, и то оптимистическое отношение к этому средству, которое высказывает, напр., Тенфильев, говорящий, что синька является совершенно индифферентным препаратом для наших внутренних органов, должно быть отброшено.

Л И Т Е Р А Т У Р А.

И в а н о в. Лечение малярии метиленовой синькой. Дисс. М. 1901.—
Laveran. Палюдизм Рус. пер. В.-Мед. Ж. 1901.—Нефедьев. Лече-
ние метиленовой синькой возвратного тифа. Об. Рус. Вр. в СПб.,
1896-97 г.—Тенфильев. К вопросу о метиленовой синьке при заразных
болезнях. Дисс. СПб. 1907.—Муффель. Лечение малярии. 1921.—
Кравков Фармакология, II ч. 1913.—Кушев. Лекции по малярии.
Саратов. 1924.—Кушев. Лечение малярии подкожными впрыскиваниями
хинина с метиленовой синькой. Вр. Дело, 1921, № 16—21.—Ляховец-
кий. Троп. Журн., 1924, № 2.
