

Застосування антикоагулянтів при відмороженнях

В. К. Теплий

Клініка госпітальної хірургії Київського медичного інституту ім. акад. О. О. Богомольця і відділ фізіології гіпо- і гіпероксичних станів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ

В останні роки в літературі широко висвітлюються питання, пов'язані з вивченням впливу низьких температур на живий організм. Особливо велику увагу приділяють вивченню проблеми відмороження. І це не випадково. На війні відмороження становлять масовий вид ураження бійців, причому частота цих уражень коливається від 16% [3], 25%, а іноді досягає 100% поранених або особового складу діючих армій [4].

Значення раціональної профілактики та ефективної терапії відморожень у мирний час також слід визнати дуже актуальним, оскільки ушкодження, спричинені дією холоду, здебільшого потребують тривалого стаціонарного лікування, часто призводять до сталої втрати працездатності і нерідко навіть через багато років можуть бути причиною гангрени кінцівок.

Незважаючи на досягнуті успіхи в розробці багатьох аспектів проблеми відморожень, на жаль, питання патогенезу і лікування хворих з відмороженнями ще не повністю з'ясовані та остаточно розв'язані. Механізм відмороження деякі дослідники розглядають як результат прямого впливу холоду на клітини або як наслідок порушення судинного кровообігу і тканинного обміну. Ми поділяємо точку зору авторів [1, 2, 3, 4, 12, 16, 17 та ін.], які розглядають процес відмороження як синдром, що складається з порушення кровообігу, викликаного спазмом капілярів і дрібних артерій, з наступним тромбоутворенням і порушенням тканинного обміну.

Ця робота мала на меті з'ясувати в експерименті і клініці питання про вплив антикоагулянтів крові на перебіг патологічного процесу при відмороженні.

Експериментальні дослідження проведені в лабораторії гіпоксії і гіпероксії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР на 120 кроликах.

Відмороження у тварин заподіювали шляхом вміщення тазової лапки кролика в гумовий чохол і обкладування її на дві години сумішшю льоду і хлористого натрію, після цього охолоджену поверхню додатково опилували 20 мл хлоретилу. Таке охолодження викликало у кроликів відмороження переважно III—IV ступеня. В дальшому всі тварини знаходились в однакових умовах. Місцевого лікування не застосовували.

У першій (контрольній) серії дослідів у всіх 30 кроликів клінічна картина відмороження у перші 2—3 дні проявлялась у значному набряку і різко вираженому ціанозі шкіри, інфільтрації тканин, розвитку

через шість — десять днів глибокого некрозу, частіше з клінічною картиною вологої гангрені. Сім кроликів, у яких відзначався прогресивний розвиток вологої гангрені, загинули через вісім — десять діб після заподіяння холодової травми.

Дослідження крові у кроликів цієї групи показало значне підвищення зсідання крові уже через 4—24 год і особливо на другу—шосту добу після заподіяння холодової травми. Між часом зсідання крові (визначення за методом Бюркера), толерантністю плазми до гепарину (визначення за Марбетом — Вінтерштейном), протромбіновою активністю, визначуваною за методикою Лемана, і концентрацією фібриногену, визначуваною за методикою Р. А. Рітберга, в крові кроликів контрольної серії спостерігалася пряма взаємозалежність. Контролем служили дані досліджень 30 практично здорових кроликів.

Для з'ясування достовірності результатів дослідження одержані дані були піддані математичній обробці за методом варіаційної статистики: M — середня арифметична величина; σ — величина квадратичного відхилення; M — середня похибка середньої арифметичної величини від генеральної сукупності досліджуваного явища; t — достовірність середнього арифметичного статистичної сукупності.

Так, через 24 год після охолодження час зсідання цільної крові кроликів був вкорочений і становив $0,9 \pm 0,07$ хв при нормі $2,6 \pm 0,2$ хв, тобто вкорочення часу зсідання цільної крові в середньому становило 65% у порівнянні з вихідним показником. Протромбінова активність і тривалість кровотечі також проявляли тенденцію до зміни в порівнянні з вихідними величинами, але меншою мірою. Зокрема, протромбіновий індекс становив $141 \pm 1,7\%$ при нормі $134 \pm 1,3\%$, а тривалість кровотечі — $1,2 \pm 0,1$ хв при нормі $1,8 \pm 0,2$ хв.

Через дві доби після відмороження час зсідання цільної крові і час толерантності плазми до гепарину був скорочений і відповідно становив $0,8 \pm 0,07$ хв при нормі $2,6 \pm 0,2$ хв і $2,3 \pm 0,1$ хв при нормі $5,8 \pm 0,2$ хв, тобто вкорочення часу зсідання крові в середньому відбувалось на 65%, а толерантність плазми до гепарину підвищилась майже в 2,5 рази у порівнянні з вихідними даними. Підвищився і протромбіновий індекс, який становив $151 \pm 2,8\%$ при нормі $134 \pm 1,3\%$.

Концентрація фібриногену майже у всіх тварин даної групи збільшилась в 1,5—2 рази у порівнянні з вихідними величинами уже через дві доби після відмороження. Тривалість кровотечі і кількість тромбоцитів зазнавали менших змін. Загальна здатність крові до зсідання за зазначеними показниками залишалась підвищеною і через чотири — сім діб після відмороження, а на одинадцять добу досліджені нами показники зсідання крові наближались до вихідних величин, однак концентрація фібриногену крові ще залишалась підвищеною. Ми вважаємо, що зазначені зміни показників здатності крові до зсідання в напрямі її коагуляції свідчать про можливість утворення тромбів у судинах відморожених ділянок.

Виходячи з концепції Б. А. Кудряшова [9], механізми зсідання та антизсідання крові розглядаються як дві взаємозв'язані частини загальної системи організму, суперечлива взаємодія яких забезпечує збереження циркулюючої крові в рідкому стані. Автор вважає, що система антизсідання може втрачати свою функцію в зв'язку з подразненням нервової системи внаслідок інтоксикації, запалення та інших моментів.

Отже, будь-який патологічний процес може привести до депресії фізіологічної функції системи протизсідання, а порушення цієї системи створює умови, що сприяють внутрісудинному зсіданню крові.

В. Д. Янковський і М. П. Сахаров [12], які застосовували гепарин

для лікування наслідків відмороження у чотирьох осіб, висловили припущення, що охолодження, видимо, викликає вичерпання кількості власного гепарину організму, а введення гепарину іззовні сприяє виробленню в організмі, що зазнав дії охолодження, додаткових кількостей власного антикоагулянта.

Спостереженнями Д. П. Павловського [10] встановлено, що при зниженні кількості гепарину в крові зменшується його гальмуючий вплив на процеси зсідання, створюються умови для утворення великої кількості тромбопластину та прискорення тромбін-фібриногенової реакції.

Одержані нами дані є переконливим підтвердженням в експерименті багатьох теоретичних висловлювань Б. А. Кудряшова [9] та ін. Як показали дослідження, у тварин з відмороженнями значно підвищується здатність крові до зсідання.

А. В. Ратовський [11] вважає, що будь-який запальний процес і порушення цілості тканини викликають фібриногенову захисну реакцію організму, яка проявляється у збільшенні кількості фібриногену.

Ми вважаємо, що підвищений вміст фібриногену при відмороженні є ознакою гіперкоагуляційної тенденції крові і помітної тяжкості клінічного стану організму.

Вазографічні дослідження показали, що під впливом холоду настає звуження просвіту судин і припиняється кровострумін. Після зігрівання охолоджених ділянок спостерігалось стійке порушення кровообігу в судинах відмороженої ділянки. Через шість годин після охолодження здебільшого помічались явища стазу або тромбозу судин ураженої ділянки.

Через дві — чотири доби після відмороження відзначалась тривала затримка контрастної речовини (діодону) в судинах середнього і великого калібру ураженої кінцівки, а, дифундуючи через судинну стінку, контрастна речовина просочувала м'які тканини цієї ж кінцівки.

Патогістологічні зміни охолоджених тканин у кроликів контрольної серії характеризувались різко вираженим стазом крові в дрібних судинах і особливо в капілярах дерми уже через одну годину з моменту заподіяння холодової травми. В просвітах дрібних судин м'яза нерідко виявляються невеликі пристінкові білкові тромби. Ендотелій судин гіперплазований.

Через шість годин після відмороження зміни судинних стінок у вигляді гомогенізації, базофілії сполучнотканинних структур і мікро-некротів виражені чітко; спостерігається розвиток обтуруючих тромбів у просвітах дрібних судин.

Через 24 год більшість дрібних судин відмороженої ділянки уже тромбована, навколо розвивається лейкоцитарна інфільтрація. На шостий день після відмороження відзначаються широкі некрози тканин охолодженої ділянки. У прилеглій тканині в багатьох судинних просвітах є тромби.

Одержані дані послужили підставою для застосування антикоагулянтів крові з метою з'ясування впливу останніх на розвиток патологічного процесу при відмороженні в експерименті.

В другій серії дослідів 60 кроликам після відмороження внутрішньо вводили антикоагулянти (гепарин — 50 м. од. дії або синантрин — 640 м. од. дії на 1 кг ваги через кожні шість годин протягом п'яти — семи діб), причому 40 тваринам з цієї серії антикоагулянти починали вводити через дві години після відмороження, а 20 тваринам — безпосередньо після охолодження. Під впливом введених антикоагулянтів

взяті проби крові (через чотири години після останнього введення препарату) не зсідались протягом 20—45 хв і більше.

В третій серії дослідів 30 кроликам антикоагулянти (синантрин — 640 м. од. дії на 1 кг ваги) вводили за десять хвилин до охолодження, після якого антикоагулянти більше не застосовували.

Вдалося встановити, що застосування антикоагулянтів купірує патологічний синдром відмороження. Майже у всіх кроликів, яких лікували, спостерігались тільки поверхневі явища запалення і помірна набряклість тканини відмороженої кінцівки. Уражена поверхня виявлялась сухою, шкіра була ціанотична. У меншій частини тварин, яких лікували антикоагулянтами, спостерігали поверхневий некроз, проте глибокого і поширеного некрозу в жодному випадку не було відзначено. Так, з 60 кроликів другої серії дослідів, яких лікували антикоагулянтами, тільки у 16 тварин розвинулась поверхнева суха, а в трьох — часткова волога гангрена по зовнішній поверхні відмороженої ділянки.

Температура шкіри відморожених ділянок після закінчення охолодження у порівняно ранні строки (в середньому через чотири — вісім годин) підвищувалась до вихідних величин та утримувалась близькою до норми протягом усього періоду спостереження за тваринами.

У більшості піддослідних тварин патологічний процес закінчувався на шостий — дванадцятий день з моменту відмороження. Дещо менш виражений терапевтичний ефект було одержано при одноразовому введенні антикоагулянтів тваринам до заподіяння холодової травми. У цієї групи кроликів явища запалення і набряклість охолоджених тканин були виражені інтенсивніше, ніж у попередніх тварин. Помітно більших розмірів виявився і некроз відморожених кінцівок. Гангрена тканин відмороженої кінцівки розвинулась у восьми кроликів з 30, причому у трьох кроликів цієї групи вона істотно не відрізнялась від гангрен, яка спостерігалась у тварин контрольної серії. Очевидно, застосовані у цих трьох кроликів профілактичні дози антикоагулянтів виявились недостатніми.

Слід зауважити, що у кроликів цієї групи одноразове профілактичне введення до відмороження порівняно невеликих доз антикоагулянтів здійснювало тривалий вплив на організм тварин, оскільки здатність крові до зсідання була у них значно уповільнена навіть через одну-дві доби після введення препарату. Очевидно, введення тваринам антикоагулянтів, зокрема синантрину, сприяє виробленню у потерпілому від охолодження організмі додаткових кількостей власного антикоагулянта, що узгоджується з даними В. Д. Янковського [12].

В групі піддослідних тварин, лікованих антикоагулянтами, зміни судинних стінок і особливо порушення кровообігу також були виражені в значно меншій мірі. Так, через одну годину в дермі судини були розширені, проте без явищ стазу. Згодом у судинних стінках спостерігались такі самі явища базofilії, гомогенізації та осередкових некрозів з наступною інфільтрацією тканини, як і у контрольних тварин. Проте під час усього дослідження судинні просвіти залишаються широкими, тотальні некрози не відзначались. Поверхневий шар епідермісу шкіри з осередковими некрозами, хоч глибоких некрозів тканини ніколи не спостерігалось. Уже на шостий — дванадцятий день після відмороження шар епідермісу майже повністю відновився. Набряк і лейкоцитарна інфільтрація дерми і м'язового шару залишаються ще протягом тривалого часу.

Отже, у контрольних і піддослідних тварин в патогістологічній картині проявляються виразні відмінності уже в перші дні дослідження. У контрольних тварин через шість годин після відмороження (фаза

тромбозу) спостерігаються значні ураження судинних стінок і порушення кровообігу, які прогресують в міру подовження строку спостереження.

У піддослідних тварин ураження судинних стінок проявляються в меншій мірі, а тромботичних процесів ми майже не бачили. Одночасно спостерігається і значно менший ступінь ушкодження відморожених тканин і скоріша їх регенерація.

Отже, введення антикоагулянтів, які впливають на сповільнення процесів зсідання крові, відвертало розвиток тромбів у судинах відмороженої і прилеглих ділянок. Постійний струмінь крові в судинах сприяє більш швидкому відновленню уражених елементів судинних стінок. Водночас постійний приплив крові до ушкоджених тканин створює близькі до нормальних умови живлення тканин, запобігає розвитку широких некрозів і сприяє скорішому відновленню тканин після їх ушкодження і більш активному перебігові регенеративних процесів.

Одержавши цілком задовільні терапевтичні результати в експерименті, ми почали застосовувати антикоагулянти в комплексі лікувальних заходів при відмороженнях у клініці.

Під нашим наглядом було 50 хворих з відмороженнями різних ступенів. У першу добу реактивного періоду відмороження у хворих спостерігалось значне прискорення процесу зсідання крові за тестом толерантності плазми до гепарину, часом рекальцифікації плазми і часом зсідання крові, протромбінової активності і концентрації фібриногену; інші показники системи зсідання крові змінювались незначно.

В дореактивному періоді відмороження провадили швидке зігрівання хворих у теплих водяних ваннах і електричним полем УВЧ (ділянок ураження) в поєднанні з медикаментозною терапією. Місцеве лікування відморожень поєднували із загальним впливом на організм. Так, у комплекс лікувальних заходів входили: повноцінне харчування, суворий режим, новокаїнові блокади, електричне поле УВЧ, вітаміни, 40%-ний розчин глюкози, обезболюючі спазмолітики, кровозамінники, антикоагулянти. З метою попередження інфікування та поліпшення процесів епітелізації уражених поверхонь застосовували пов'язки з мазями, а останнім часом з емульсією новоіманіну.

До першої групи входили 14 хворих, яким у комплексі лікування коагулянтів не давали. Другу групу становили 36 хворих, у яких в комплексі лікувальних заходів були застосовані антикоагулянти.

Відмороження у хворих першої групи часто проходили за типом вологої гангрени і нерідко ускладнювались інфекцією. 36 хворим другої групи антикоагулянти вводили після виявлення протипоказань до їх застосування і визначення показників коагулограми крові (спочатку вводили 10 000 м. од. дії гепарину або 2560 м. од. дії синантрину, потім внутрім'язово — по 5000 м. од. дії гепарину або 1280 м. од. дії синантрину через кожні чотири—шість годин протягом п'яти—семи діб). Одночасно призначали один з антикоагулянтів кумаринового ряду. Застосування антикоагулянтів проводили під контролем коагулограми крові та аналізу сечі на еритроцити.

Встановлено, що антикоагулянти, застосовані в перші години і перші доби після припинення охолодження, змінювали перебіг патологічного процесу в напрямку поліпшення, тобто обмежували ступінь і поширеність некротичних процесів, внаслідок чого виявлялись легші ступені відмороження.

Порівнюючи результати лікування хворих першої групи, яких лікували без антикоагулянтів, і хворих другої групи із застосуванням антикоагулянтів у тому самому лікувальному комплексі, ми встановили, що

введення антикоагулянтів дало значно кращі результати лікування відморожень та їх наслідків. Відмічені коротші строки клінічного одужання і відновлення працездатності в групі хворих, яким вводили антикоагулянти (в середньому тривалість перебування в лікарні хворих першої групи становила 65,3 доби, а другої групи — 26,5 доби).

Висновки

1. Значення раціональної профілактики та ефективної терапії відморожень як на війні, так і в мирний час слід вважати важливою та актуальною проблемою.

2. Периферична судинна і нервова системи відіграють важливу роль у генезисі тромбоутворення і розвитку дегенеративно-некротичних процесів в охолоджених тканинах.

3. Комплекс лікувальних заходів із застосуванням антикоагулянтів дає сприятливіший терапевтичний ефект при лікуванні відморожень у реактивному періоді та їх наслідків, ніж лікувальний комплекс без антикоагулянтів. Так, антикоагулянти, застосовані у перші години і перші доби після припинення охолодження, змінювали перебіг патологічного процесу в напрямку поліпшення, тобто обмежували ступінь і поширеність некротичних процесів, внаслідок чого виявлялись легші ступені відмороження.

4. Простота методики, а також високий профілактичний і лікувальний ефект антикоагулянтів дають підставу рекомендувати більш широке застосування їх у комплексі лікувальних заходів при відмороженнях.

Література

1. Арьев Т. Я. — Отморожение, Всенно-мед. журн., 1962, 1.
2. Богданов В. А., Брюхоненко С. С., Янковский В. Д. — Сб. трудов С. С. Брюхоненко, Медгиз, 1964.
3. Герасименко Н. И. — Клиника и лечение отморожений. М., Медгиз, 1950.
4. Гирголав С. С. — Соврем. вопросы мед. науки, М., 1951.
5. Дудко Н. Е., Иванова Н. А., Янковський В. Д. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1961, VII, 5, 685.
6. Ковалев М. М., Янковский В. Д., Мельниченко А. В., Иванова Н. А., Теплый В. К. — Национ. конфер. по гематол. и перелив. крови. Тезисы докладов, София, 1963, 7, X, 85.
7. Ковалев М. М., Янковский В. Д., Мельниченко А. В., Иванова Н. А., Теплый В. К. — Вестник хирургии, 1964, 10, 74.
8. Ковалев М. М., Янковский В. Д., Мельниченко А. В., Иванова Н. А., Теплый В. К. — Клин. хирургия, 1964, 12, 83.
9. Кудряшов Б. А. — В кн.: Совещание по антикоагулянтам, Л., 1961.
10. Павловский Д. П. — Применение антикоагулянтов после операций на органах брюшной полости. Автореф. дисс., Киев, 1963.
11. Ратовский А. В. — В сб. научных работ каф. биохимии Красноярск. медин-та, 1961, 41.
12. Сахаров М. П., Янковский В. Д. — Хирургия, 1946, 7.
13. Best C. H., Cowan C. and Macclean D. L. — J. Physiol., 1938, 92 (цит. за В. I. Sullivan, 1953).
14. O'Connor W. R., Preston F. W., Theis F. V. — Ann. Surg., 1950, 131, 575.
15. Fontanine R., Klein M., Bollack C., Kühlmann N., Sapicas I. — J. cardiovasc. Surg., 1961, 2, 6, 449.
16. Friedman N. B., Lange K., Weiner D. — Amer. Journ. Med. Science, 1945, 102.
17. Lange K., Boyd L. I., Loewe L. — Science, 1945, 102.
18. Lange K., Weiner D., Boyd L. J. — New Engl. J. Med., 1947, 237.
19. Lange K., Boyd L. J., Weiner D. — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1950, 74.
20. Theis F. V., O'Connor W. R., Wahe F. J. — J. Ann. M. Ass., 1951, 146, 11.

Надійшла до редакції
30.IV 1966 р.

Применение антикоагулянтов при отморожениях

В. К. Теплый

*Клиника госпитальной хирургии Киевского медицинского института
им. акад. А. А. Богомольца и отдел физиологии гипо- и гипероксических состояний
Института физиологии им. А. А. Богомольца Академии наук УССР, Киев*

Резюме

Исходя из основной концепции в патогенезе отморожения — нарушения кровообращения с последующим тромбообразованием, мы в настоящей работе поставили перед собой задачу выяснить в эксперименте и клинике вопрос о влиянии антикоагулянтов на развитие патологического процесса при отморожении.

Нами проведены исследования на 120 кроликах. В результате использования синантрина и гепарина было установлено, что применение этих препаратов купирует патологический синдром отморожения. При микроскопическом исследовании пострадавших от охлаждения тканей обнаружено, что введение антикоагулянтов предотвращает развитие тромбов в мелких сосудах. Наличие постоянного тока крови в поврежденных тканях создает нормальные условия для их питания и способствует скорейшему восстановлению некротизированных участков поверхности кожи и стенок сосудов и более активному течению процессов регенерации тканей.

Под нашим наблюдением находилось 50 стационарных больных преимущественно с отморожениями III — IV степени. Сроки клинического выздоровления и восстановления трудоспособности были в 2,5 раза более короткими у больных, получавших антикоагулянты. Наиболее выраженный лечебный эффект наблюдался в тех случаях, когда антикоагулянты были применены в первые часы и сутки после охлаждения.

Application of Anticoagulants in Frostbite

V. K. Teply

Clinic of hospital surgery of A. A. Bogomoletz Medical Institute, Kiev, and division of hypoxia and hyperoxia of the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

Summary

Proceeding from the basic conception in the pathogenesis of frostbite — disturbance of circulation with subsequent thromb formation, the authors conducted experiments to ascertain in the clinic the effect of anticoagulants on the development of the pathological process in frostbite.

The study was conducted on 120 rabbits. As a result of the application of sinantrin and heparin it was established that these preparations arrest the pathological syndrome of frostbite. Microscopic examinations of tissues suffering from frost showed that administration of anticoagulants prevents thromb development in small vessels. The presence of a constant flow of blood in affected tissues creates conditions for their nutrition and promotes rapid recuperation of necrotized areas of skin surface vascular walls and a more active course of tissue regeneration processes.

Fifty hospital patients with frostbite chiefly of the third or fourth degree were under observation. The time required for recovery and restoration of capacity was 2.5 times shorter in patients receiving anticoagulants. The most pronounced therapeutic effect was observed in cases when the anticoagulants were administered in the first hours and day after exposure to frost.