

А.Н. Пархоменко

Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины», Киев

История исследований венозного тромбоза и эмболии. Вклад Рудольфа Вирхова

Несмотря на давнюю историю описаний клинических проявлений острого тромбоза в системе венозных сосудов, следует помнить о том, что сама система кровообращения открыта не так давно — в XVI–XVII ст. (работы А. Везалия, И. Фабриция, У. Гарвея). Поэтому все осознанные описания тромбоза врачами Средневековья и эпохи Ренессанса мало касались связи симптомов с теми или иными сосудами, также как и не ассоциировались с самим понятием «тромбоз». Последнее впервые появляется в работах известного немецкого физиолога и морфолога **Рудольфа Вирхова** (1821–1902). Сегодня каждый студент знает о том, что в основе патофизиологических механизмов возникновения тромбоза лежит так называемая триада Вирхова.



Р. Вирхов в период пребывания в Вюрцбурге (1849–1856)

Итак, все по порядку. Одним из первых исторических описаний венозного тромбоза считают упоминания, датированные 1271 г. В них приведены сведения о 20-летнем молодом человеке из Нормандии, у которого возникла отечность правой лодыжки, которая затем распространилась на все бедро (Dexter L., Folch-PiW., 1974). При этом другая конечность была совершенно здорова. Известный французский врач Амбруаз Паре (Ambroise Pare) в 1578 г. описывал воспаленные, варикозно расширенные поверхностные вены, которые уплотнялись и становились болезненными на ощупь (Anning S.T., 1957).

Подобные состояния в средние века все чаще регистрировали у рожениц, поскольку забота о новорожденных и роженицах перешла от повитух к врачам, регистрировавшим все клинические проявления, сопутствовавшие родам и послеродовому периоду. Так, на основе наблюдения за состоянием здоровья женщины, у которой после родов возникла выраженная отечность одной ноги, сохранявшаяся на протяжении 38 лет, другой французский врач Франсуа Морисо

(Francois Mauriceau) впервые описал пост-тромботический синдром (Mauriceau F., 1712). Однако наиболее полное описание многих случаев тромбоза вен после родов привел хирург короля Карла II Ричард Вайсман (Richard Wiseman), который дал их детальную характеристику и даже высказал предположения о возможных причинах. Он писал, что часть крови, попавшей в расширенные вены, застаивается и становится предрасположенной к образованию сгустка (Wiseman R., 1676). Таким образом, предположение об участии в образовании венозного тромба замедления кровотока (стаз крови) и повышенной свертываемости крови впервые высказано практически за 200 лет до Р. Вирхова.

Несмотря на известные спорадические описания роли нарушения кровообращения в развитии отечности нижних конечностей после родов, в медицинских кругах господствовала «гуморальная» теория о нарушении распределения после родов гуморальных веществ — в том числе молока (такую отечность даже называли «молочные ноги»). Так, известный британский гинеколог Чарльз Уайт (Charles White) в 1784 г. полагал, что отечность нижних конечностей у беременных связана с накоплением не молока, а лимфы, вызываемым нарушением ее оттока вследствие сдавления и разрыва лимфатических путей головкой плода. Такие взгляды преобладали до начала XIX ст., когда хирург и физиолог Вильям Ньюсон (William Hewson) связал отечность ног после родов со свертыванием крови в венах (Anning S.T., 1957).

Исследованиям Р. Вирхова предшествовали работы других ученых, свидетельствовавшие о значении повышения давления в сосудах и стаза крови в активации процесса свертывания. Это предположение швейцарского физиолога Альбрехта фон Халлера (Albrecht von Haller), опубликованное в 1786 г. (Haller A., 1786), поддержано другими известными медиками — Мэтью Байлли (Matthew Baillie, 1793), Джоном Ферриаром (John Ferriar, 1810), Рене Лаэннеком (Rene Laennec, 1819). При этом другие ис-

следователи — хирурги Джозеф Ходжсон (Joseph Hodgson, 1815) и Александр Хатчинсон (Alexander Hutchinson, 1829) — отметили важное значение в развитии тромбоза повреждения стенки сосуда (Hodgson J., 1815; Lee R., 1829).

Итак, почва для работы и открытий Р. Вирхова была подготовлена предыдущими поколениями. Теперь несколько слов о нем самом.

Рудольф Людвиг Карл Вирхов (Rudolf Ludwig Karl Virchow) родился в 1821 г. в небольшом городке Шивельбеин (Schivelbein) в Восточной Пomerании (ныне — город Свишвин в Польше). В 1839 г. он начал изучать медицину (на бесплатной основе в качестве поощрения за отличные успехи в учебе) в Прусской военной академии (Институт Фридриха — Вильгельма) в Берлине. В то время в Европе большое распространение (как в научных, так и в образовательных целях) получила процедура вскрытия умерших (аутопсия). Здесь уместно вспомнить и об анатомическом атласе Н. Пирогова, который он в это же время готовил в Дерптском университете (ныне город Тарту в Эстонии). В то время в Пруссии преподавание вели на уровне чтения книг и лекций, не оставляя учащимся возможности более тесного знакомства с клиническими исследованиями и анатомическими знаниями. При этом Р. Вирхов под руководством своего наставника профессора физиологии и анатомии Иогана Мюллера (Johannes Peter Mueller) активно занимался микроскопией и экспериментальными исследованиями, что в будущем позволило ему сделать многие открытия.

После окончания учебы в 1843 г. Р. Вирхова приняли на должность хирурга в клинику Шарите в Берлине, где он продолжил свои исследования с микроскопией. В 1845 г. Р. Вирхову предложено выступить на торжественном заседании по поводу празднования годовщины основания Института Фридриха — Вильгельма. В своем докладе «О нуждах и корректности медицины, основанной на механистическом подходе» («Ueber das Beduerfnis und die Richtigkeit einer

Medizin vom mechanischen Standpunkt») молодой Р. Вирхов (ему было лишь 24 года!) изложил три составляющие будущего прогресса в медицине: клиническое наблюдение, эксперименты на животных (для понимания сути болезни и оценки эффекта лекарств), патологическая анатомия (преимущественно на микроскопическом уровне). К сожалению, доклад был не понят многими именитыми медиками, в те годы придерживавшихся старых воззрений на медицину и исповедовавших гуморальную теорию, эмпиризм и витализм.

Желая создать платформу для выражения своих взглядов и поддержки прогрессивных направлений в медицине, Р. Вирхов со своим другом патологом Энно Райнхардтом (Еппо Ernst Heinrich Reinhardt) в 1846 г. создают журнал «Архив патологической анатомии и физиологии и клинической медицины» («Archiv fuer pathologische Anatomie und Physiologie und fuer klinische Medizin»). После смерти Э. Райнхардта в 1852 г. Р. Вирхов оставался редактором журнала в течение еще 50 лет — до самой смерти. Этот журнал до сегодняшних дней (уже под названием «Вирховский архив») соответствует своим первоначальным критериям к отбору статей — высокий научный уровень, отсутствие спекуляций и недоказанных идей.

В эпоху социальной нестабильности во многих странах Европы в конце 1840-х годов Р. Вирхов разделял радикальные взгляды на общество и медицину. В 1848–1849 гг. он издавал газету «Реформирование медицины» («Die Medizinische Reform»), придерживался мнения, что «врачи являются естественными адвокатами бедных» и даже принимал участие в построении баррикад во время революции в Берлине в 1848 г. (Ackerknecht E.H., 1953). За радикальные взгляды его вынудили уйти из клиники Шарите и лишь спустя год частично восстановили в качестве прозектора. В это время освободилось место заведующего кафедрой патологической анатомии в Медицинской школе университета Вюрцбурга (Wuerzburg), которое он и занял в 1849 г. На протяжении последующих 7 лет Р. Вирхов полностью посвятил себя научным исследованиям, включая детальное изучение венозного тромбоза и создание клеточной теории.

В 1856 г. Р. Вирхову предложено вернуться в Берлин, в клинику Шарите, и возглавить созданный при ней Институт патологии. Директором Института и руководителем клинической части больницы он был в течение 20 лет. Здесь получили дальнейшее развитие его проекты и замыслы.

На основе анализа своей работы за 10-летний период Р. Вирхов опубликовал большой труд «Общий курс по научной медицине» («Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicine»), в котором нашли отражение все его детальные исследования по тромбозу, вышедшие впоследствии (в 1910 г.) отдельным изданием «Тромбозы и эмболии». Р. Вирхов писал, что единственным шансом понять природу венозного тромбоза является патологоанатомическое исследование, которое на то время в Германии использовали нечасто (Virchow R.L.K.,

1856). Данные аутопсий свидетельствовали о наличии тромбов в легких в 8–10% случаев и о том, что их источником могут быть другие участки сосудистой системы, чаще всего вены нижних конечностей. Сгустки, переносимые кровью и доставляемые в легкие, он назвал «эмболами». Р. Вирхов провел множество экспериментов на собаках, использовал кровь и сгустки крови, полученные у больных и умерших. Так появился термин «эмболия легочной артерии тромбом».

Другая часть исследований Р. Вирхова касалась развития тромбов на месте (*in situ*). Здесь он описывает уже известную нам триаду: раздражение сосуда или его окружения (сегодня рассматриваемое в виде повреждения эндотелия сосуда), нарушение процесса свертывания крови (сегодня — гиперкоагуляция) и нарушения

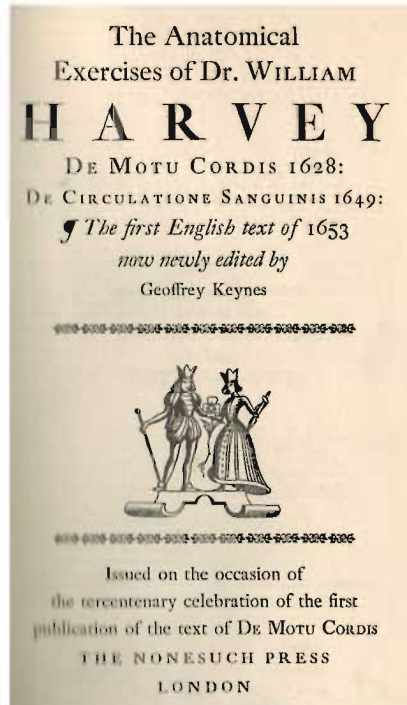
в течение длительного времени — до 1860-х годов. В начале XX ст. Р. Вирхова рассматривали главным образом как основоположника теории о венозной эмболии (Wilson L.B., 1912). Известный немецкий профессор патологической анатомии Людвиг Ашофф (Ludwig Aschoff) в своей работе «Лекции по патологии» не вспоминает Р. Вирхова в качестве создателя триады тромбогенеза, но приводит свой, очень близкий по сути, перечень элементов, которые могут способствовать тромбообразованию (Aschoff L.A., 1924). В нее вошли такие составляющие, как изменение свойств плазмы крови (повышенная свертываемость), изменение клеточных элементов крови (вызывает агрегацию), замедление кровотока и изменения в стенке сосуда (дисфункция эндотелия). Значение повреждения эндотелия сосудов в возникновении тромбов доказано в дальнейшем у больных с травмой и инфекцией, а также при длительной иммобилизации.

О. Egeberg (1965) описана первая наследственная тромбофилия — дефицит антитромбина. В дальнейшем выявлены другие наследственные нарушения, приводящие к повышению свертывания крови и риску тромбоза: дефицит протеина С (Griffin J.H. et al., 1981), протеина S (Comp P.C., Esmom C.T., 1984), фактор V Лейдена (Bertina R.M. et al., 1994), мутация гена протромбина (Poort S.R. et al., 1996).

Р. Вирхов занимался многими вопросами клинической медицины, физиологии и клеточной патологии, бактериологии и химии. Он создал «клеточную теорию», был активным политическим деятелем и членом парламента, ценителем древностей и экспертом в этой области. Он принимал участие в экспедициях Г. Шлимана для раскопок древней Трои и в Египет. Его перу принадлежит замечательное высокопрофессиональное выступление к книге Г. Шлимана об описании раскопок Трои (Вирхов Р., 1880). С Г. Шлиманом — этим удивительным бизнесменом, полиглотом, антропологом и искателем приключений — они дружили семьями. Именно Р. Вирхов помог Г. Шлиману организовать в Германии постоянно действующий музей с экспозицией его находок из Греции (после раскопок древних Микен) и Турции (из древней Трои), а также статус почетного жителя Берлина. Кроме него, этим титулом владели только канцлер Пруссии Отто фон Бисмарк, объединивший германские княжества в единую Германию (1871), и начальник Генерального штаба Германии Хельмут фон Мольтке.

Даже в конце своей жизни Р. Вирхов, отойдя от медицинской практики, продолжал быть активным политиком, участвуя в работе Прогрессивной немецкой партии свободной мысли Германии.

И сегодня научное наследие Р. Вирхова не утратило актуальности. Можно с полной уверенностью перенести представления ученого о венозном тромбозе на тромбоз артериальный: все компоненты известной триады вполне укладываются в составляющие атеротромбоза и развития острого коронарного синдрома. Однако анализ данного вопроса является темой отдельной публикации.



Титульная страница факсимильного юбилейного издания 1928 г. (копия 681) книги Уильяма Гарвея «De Motu Cordis (Anatomical exercises concerning the motion of heart and blood in living creatures)»

движения крови (сегодня — стаз крови).

С замедлением кровотока связано и распространение тромботического процесса и увеличение размера тромба. В то время Р. Вирхов полагал, что тромб в легких не может образовываться на месте (*in situ*). Он указывал, что описанная триада касается не причины развития тромбоза, а является следствием, реакцией на образование локального тромба. И хотя оба процесса (вторичное по своей природе распространение тромботического процесса и первичное образование тромба *in situ*) по своей патофизиологической сущности представляют один процесс, Р. Вирхов в своей работе их не объединил.

Отметим, что упоминания о триаде Вирхова в научной литературе не появлялись

Список использованной литературы

Вирхов Р. (1880) Развалины Трои. Истор. вест., 2: 12–26.

Ackerknecht E.H. (1953) Rudolf Virchow. Doctor, Statesman, Anthropologist. Madison, University of Wisconsin, p. 16–7, 46.

Anning S.T. (1957) The historical aspects of venous thrombosis. Med. Hist., 1(1): 28–37.

A Schoff L.A. (1924) Lectures in Pathology. Paul B. Hoeber, New York, p. 253, 254, 263.

Baillie M. (1793) Of uncommon appearances of disease in blood-vessels. Transactions of the Society for the Improvement of Medical and Chirurgical Knowledge, 1: 119.

Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al. (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature, 369(6475): 64–67.

Comp P.C., Esmon C.T. (1984) Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial

deficiency of protein S. N. Engl. J. Med., 311(24): 1525–1528.

Dexter L., Folch-Pi W. (1974) Venous thrombosis. An account of the first documented case. JAMA, 228(2): 195–196.

Egeberg O. (1965) Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb. Diath. Haemorrh., 13: 516–530.

Ferriar J. (1810) An affectation of the lymphatic vessels hitherto misunderstood. Medical Histories and Reflections, Vol III.

Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S. et al. (1981) Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J. Clin. Invest., 68(5): 1370–1373.

Haller A. (1786) First Lines of Physiology. Trans. W. Cullen. Edinburgh, Elliot.

Hodgson J. (1815) A Treatise on the Diseases of the Arteries and Veins. Underwood, London.

Laennec R.T.H. (1819) De l'auscultation médiate ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumon et du Coeur, 1^{re} edn. Brosson & Chaudé, Paris.

Lee R. (1829) Pathological researches on inflammation of the veins of the uterus with additional observations on phlegmasia dolens. Medico-Chirurgical Transactions, XV, 425.

Mauriceau F. (1712) Traité des maladies des femmes grosses et des celles qui sont accouchées, 5th edn. Foucault, Paris, p. 446.

Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood, 88(10): 3698–3703.

Virchow R.L.K. (1856) Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicine. Meidinger Sohn & Co., Frankfurt.

Wilson L.B. (1912) I. Fatal Post-Operative Embolism. Ann. Surg., 56(6): 809–817.

Wiseman R. (1676) Several Chirurgical Treatises, 2nd edn. Royston and Took, London, p. 32, 64.

Получено 19.11.2014

Реферативна інформація

Курение, даже пассивное, может привести к аллергическим заболеваниям

Табачный дым является одним из наиболее значимых и распространенных аллергенов в современном мире. Курение может запустить целый каскад аллергических реакций, начиная с аллергического дерматита, такого как экзема, и прогрессирования в аллергический ринит и пищевые аллергии, заканчивая развитием бронхиальной астмы.

Следует отметить, что на сегодняшний день не существует единого научного мнения о том, насколько весомый вклад курения в проблему высокой распространенности аллергических заболеваний. Доктор медицины Баи Таккоче (Bahi Takkouche) из Университета Сантьяго-де-Компостела (University of Santiago de Compostela), Испания, является одним из ученых, представивших убедительные доказательства взаимосвязи между курением и аллергией. В марте 2014 г. он вместе с группой специалистов из Испании и США опубликовал результаты систематического обзора с метаанализом в журнале «PLoS Medicine», посвященного этой теме. А в ноябре опубликовал статью, в которой объяснил ключевые результаты исследования.

Курение, аллергический ринит и дерматит

Одним из ключевых выводов, сделанным ученым на основании проанализированных данных, является то, что в странах, в которых курение очень распространено, у детей и подростков чаще возникают аллергические заболевания. Речь идет именно об активном курении. При этом около 14 и 13% случаев аллергического ринита и аллергического дерматита соответственно, по статистическим данным, связаны с курением. Другими словами, борьба с детским и подростковым курением может помочь предотвратить каждый 7–8-й случай этих аллергических заболеваний.

Среди других значимых результатов подчеркнута еще два важных момента, касающихся популяции в целом:

- активное курение ассоциировано с повышенным риском аллергического дерматита, но не аллергического ринита;
- пассивное курение ассоциировано с умеренным повышением риска как аллергического дерматита, так и ринита.

Для активного курения повышение риска аллергического дерматита составило 21%. Эти данные исследователи получили на основании анализа 34 научных работ. Для пассивного курения риск развития этого заболевания был повышен на 7%, а в анализ вошли уже 63 работы. Удивительно, но только пассивное курение достоверно повышало риск аллергического ринита. Возможно, это связано с тем, что пассивному курению чаще подвергались дети и подростки — наиболее уязвимая в этом отношении группа. Эти же данные получили и в отношении пищевой аллергии — риск этого состояния повышался также только у тех, кто подвергался пассивному курению.

«Атопический марш»

Функционирование иммунной системы зависит от комплексного воздействия ряда факторов. Иногда, при наличии

предрасположенности, в ее работе могут возникать сбои в виде повышенного реагирования на микрочастицы шерсти, пыль, табачный дым и прочие элементы окружающей среды. Ключевую роль в таком гиперреагировании играет иммуноглобулин E — специфический класс антител. Замечено, что подобные аллергические реакции впервые манифестируются в детском возрасте, до созревания иммунной системы, и часто идут по одному сценарию. Вначале, в основном в младенчестве, появляются симптомы аллергического дерматита, потом манифестируется аллергический ринит (сенная лихорадка) и пищевые аллергии, и в финале развивается бронхиальная астма. Для обозначения этой последовательности в развитии аллергических заболеваний в англоязычной литературе используют термин «Atopic March».

В младенчестве впервые аллергическая реакция с участием иммуноглобулина E возникает при добавлении в пищу яиц и коровьего молока. Иногда повышение титра этих антител к куриному яйцу возникает даже у младенцев, питающихся только материнским молоком, предположительно из-за попадания яичных протеинов в молоко при употреблении их матерью. В дальнейшем главными аллергенами становятся микрочастицы окружающей среды (шерсти, пыли и др.), вдыхаемые детьми. Этот вид сенситизации требует времени, в связи с этим первые симптомы могут появляться у детей в возрасте старше 2 лет.

Табачный дым является сильным аллергеном и, учитывая повсеместное распространение курения в мире, неудивительно, что он частично ответствен за распространение аллергических заболеваний. По последним данным, аллергический ринит присутствует у 20% европейской и североамериканской популяции. Это же касается и аллергического дерматита. Распространенность пищевой аллергии сильно колеблется в зависимости от популяции от 3 до 35%. Подобная огромная распространенность аллергий не может остаться незамеченной мировым медицинским сообществом, и на сегодняшний день проводится большое количество исследований, направленных на поиск методов их профилактики. Если следовать доказательной базе, собранной Б. Таккоче, в этом действительно может помочь простое воздержание от курения.

Saulyte J., Regueira C., Montez-Martinez A. et al. (2014) Active or Passive Exposure to Tobacco Smoking and Allergic Rhinitis, Allergic Dermatitis, and Food Allergy in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Medicine, 11 March (<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001611>).

Takkouche B. (2014) Does Exposure to Smoking (either passive or active) Lead to Increased Allergies? PLoS Clinical Immunology Collection, 19 November (http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/2014/11/19/exposure-smoking-either-passive-active-lead-increased-allergies/?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+plus%2F+Speaking+of+Medicine%29).

Виталий Безшейко