

Лікування променевої хвороби білковим кровозамінником БК-8, вітаміном В₁₂ і стрептоміцином

Є. Ю. Чеботарьов

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених лікуванню організму, ураженого проникаючими випромінюваннями, питання терапії променевої хвороби досі лишаються недосить розробленими. Причиною цього є те, що ще не створена єдина теорія і не з'ясований механізм біологічної дії іонізуючих випромінень на організм людини і тварин, і тому, природно, нема патогенетичного методу лікування променевої хвороби.

Однак актуальна необхідність мати раціональну й ефективну комплексну терапію променевих пошкоджень не викликає сумніву, оскільки це дозволить підвищити ефективність променевої терапії у клініці і розробити ряд профілактичних заходів для людей, зайнятих на виробництвах, де використовується іонізуюча радіація.

У медичній практиці для боротьби з променевими пошкодженнями в онкологічних хворих, яких піддають рентгенотерапевтичному лікуванню, успішно застосовується переливання крові. Це підтверджують спостереження А. В. Козлової, М. Н. Победінського, Я. М. Брускіна, Б. В. Петровського, О. О. Городецького, І. М. Іщенка, Г. А. Левчука, Л. І. Кореневського і наші особисті. В процесі рентгенотерапевтичного лікування онкологічних хворих, головним чином при раку жіночої статеві сфери і при раку молочної залози, ми систематично застосовуємо повторні переливання крові. Завдяки цьому нам вдавалося провести повний курс рентгенотерапії у тяжких хворих, яким з загальноприйнятої точки зору променева терапія була протипоказана.

Є також і експериментальні праці, в яких променеву хворобу у тварин лікували переливанням крові. Так, Салісбері, Ріккерс і ін., експериментуючи на собаках, показали, що переливання крові після опромінення тварин рентгенівським промінням у великих дозах дає виразний терапевтичний ефект. Ці автори одноразово опромінювали собак рентгенівським промінням (доза — 450 p). При цьому 84% контрольних собак загинули на 8—25-у добу після опромінення. За такий самий строк загинули тільки 33% собак, яким після опромінення було зроблено переливання крові. Автори зазначають, що у контрольних тварин променева хвороба була чітко виражена, а у піддослідних собак симптоми променевого ураження були виявлені значно слабше.

Світер і Фурт також показали в експерименті, що переливання крові собакам, які були піддані загальному рентгенівському опромінюванню (доза — 550 p), дає певний лікувальний ефект. Так, у контрольній групі через 45 днів після опромінення загинули 70% тварин, а серед собак, яким через 30 хв. після опромінення перелили 250 мл цитратної крові, загинуло тільки 40%. При цьому встановлено, що загибель піддослідних тварин в середньому настала на сім днів пізніше, ніж собак контрольної групи.

Отже, є всі підстави твердити, що переливання крові дає терапевтичний ефект при променевому впливі на організм.

Останнім часом в медичній практиці, крім цільної крові, широко використовуються компоненти крові і їх замінники. Виявилось, що при деяких патологічних станах компоненти крові навіть дають кращий терапевтичний ефект, ніж цільна кров.

А. А. Багдасаров відзначає добре відновлення кровотворної функції при використанні в комплексному лікуванні променевої хвороби лейкоцитарної маси.

Б. Ф. Беляєва спостерігала кращий ефект при переливанні лейкоцитарної маси на 6—8-й день захворювання при наявності глибокої гранулоцитопенії, що виникала на ґрунті променевої хвороби. Лейкоцитарну масу в кількості 20—25 мл вводили внутрівено. На курс лікування треба було зробити 10—11 ін'єкцій.

З. Г. Арлозоров, Б. Н. Варшавський, Ш. А. Бурштейн і Г. І. Фрейман спостерігали стійкий ефект від переливання лейкоцитарної маси у 27 з 30 хворих, до яких була застосована променева терапія (рентгенотерапія, телегаматерапія, терапія радіоактивним фосфором) з приводу рака шийки матки і молочної залози. Переливання лейкоцитарної маси провадилися від двох до семи разів з перервами між переливанням в два—чотири дні. Менш виражений ефект спостерігався у деяких хворих з порушенням кістково-мозкового кровотворення.

Поряд з іншими кровозамінниками тепер застосовується кровозамінник БК-8, одержуваний з крові великої рогатої худоби за методом В. О. Беліцера і К. І. Коткової. Експериментальні і клінічні випробування цього кровозамінника вже успішно закінчені.

Співробітники Київського інституту переливання крові Т. К. Гнедаш, Ю. О. Спасокукоцький, З. Л. Чорногорова, Н. Д. Юдіна показали, що згаданий препарат має цінні кровозамінні і загальностимулюючі властивості.

Метою цього дослідження було вивчення впливу кровозамінника БК-8 як терапевтичного фактора для лікування променевої хвороби.

Оскільки при дії іонізуючих випромінень відбувається системне ураження функцій організму, ми поряд з кровозамінником БК-8 застосовували антибіотик з широким діапазоном антибактеріальної дії (стрептоміцин) і вітамін В₁₂, який сприяє відновленню функцій кровотворних органів і нормалізації білкового обміну. При цьому ми керувались положенням про те, що вітамін В₁₂ і стрептоміцин сприятливо впливають на перебіг променевої хвороби, про що є вказівки в літературі (Корнатц, Арт, Шіллер, Хаммонд, Томпкінс).

Методика

Рентгеновському опроміненню були піддані білі щури-самці, вагою 120—150 г, однакового віку. Тварин регулярно зважували. У частини щурів як піддослідних, так і контрольних провадили гематологічні дослідження периферичної крові. Спостереження за тваринами тривали 30 днів.

Опромінення щурів провадилось у дерев'яних пеналах за допомогою апарата РУМ-3 (напругення 180 кВ, сила струму 10 мА, фільтр 0,5 Cu + 1 Al, відстань 40 см, потужність дози — 25 р/хв).

Ми провели дві серії дослідів на 100 щурах.

Перша серія дослідів проведена на 40 щурах, 20 з яких були піддані дії рентгеновських променів у дозі 700 р, а 20 інших служили контролем, їх опромінювали такою самою дозою.

Лікування променевої хвороби провадилось шляхом внутріочеревинного введення кожній тварині по 1 г вітаміну В₁₂ і по 3000 од. стрептоміцину. Ці речовини в зазначених дозах починали вводити через добу після опромінення і вводили з такою самою періодичністю на протязі всього дослідів. Крім того, на восьму добу після опромінення

вводили внутріочеревинно в нативному вигляді по 0,5 мл кровозамінника БК-8. Ці впливання провадилися з інтервалом в одну добу до кінця досліду.

Друга серія дослідів проведена на 60 щурах, опромінених дозою в 900 р. Для лікування першої групи тварин (20 щурів) застосовували БК-8, вітамін В₁₂ і стрептоміцин. Для лікування другої групи тварин (20 щурів) були використані тільки вітамін В₁₂ і стрептоміцин без кровозамінника. Третя — контрольна група — також складалася з 20 щурів.

Кровозамінник БК-8 ми вводили на восьму добу після опромінення тому, що цей строк є перехідним у перебігу захворювання. При тяжких формах патологічного процесу в цей період спостерігається погіршення загального самопочуття, виникають інфекційні захворювання, розвиваються множинні крововиливи, спостерігаються смертні випадки.

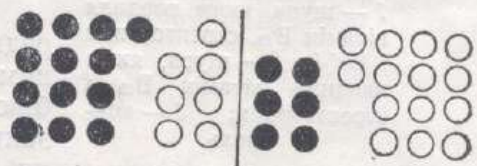
При більш легкому характері захворювання цей період може бути переломним у перебігу хвороби і знаменувати початок відновних процесів. При цьому може нормалізуватись порушена функція травної системи, припиняється понос, з'являється апетит. Спостерігається тенденція до збільшення кількості лейкоцитів, хоч у периферичній крові їх кількість все ще залишається малою.

Зменшення ваги, спостережуване у першій фазі захворювання, може припинитися, в деяких випадках вага стабілізується, а іноді спостерігається тенденція до її збільшення.

Результати досліджень

Результати першої серії дослідів в умовах опромінення щурів дозою в 700 р наведені на рис. 1 (лікування щурів провадилося комплексно із застосуванням вітаміну В₁₂, стрептоміцину і кровозамінника БК-8). При-

Рис. 1 Результати лікування щурів, опромінених дозою 700 р.
Ліворуч — контрольна група; праворуч — піддослідна група. Чорні кружки — кількість тварин, що загинули; білі кружки — кількість тварин, що вижили.



вертає до себе увагу те, що симптоми променевої хвороби були більш виражені у контрольних тварин. У них спостерігався сильніший понос, швидше знижувалась вага, кровоточивість слизових оболонок була більшою. У піддослідних тварин симптоми променевої хвороби були виражені не так різко.

Із 20 піддослідних щурів за 30 днів спостереження загинуло шість, а з 20 контрольних — 13 тварин. Отже, кількість піддослідних тварин, що вижили, вдвоє перевищувала кількість таких тварин у контрольній групі.

У другій серії дослідів щури були опромінені дозою в 900 р. Лікування провадилося комплексно, як і в першій серії дослідів. Кровозамінник БК-8 вводили на восьмий день після опромінення 14 щурам з 20, оскільки шість щурів до того часу загинули. Симптоми променевої хвороби розвинулись раніше і були виражені різкіше, ніж у тварин, які були опромінені дозою в 700 р. Особливо сильно у піддослідних щурів другої серії були виражені патологічні явища в шлунково-кишковому тракті. У них відзначався сильний понос з домішкою крові. У лікованих тварин хвороба проходила трохи легше, і загибель щурів наставала пізніше. Результати дослідів відбиті на рис. 2.

З цього рисунка видно, що загибель тварин у контрольній групі почалася раніше і до дев'ятого дня загинули всі тварини. Щури, яких

лікували комплексно вітаміном B_{12} і стрептоміцином, загинули до дванадцятого дня.

З щурів, яким, крім вітаміну B_{12} і стрептоміцину, вводили ще й кровозамінник БК-8, до дванадцятого дня загинула тільки половина. Загибель тварин у цій групі закінчилася на 30-й день.

У частини щурів, опромінених рентгенівськими променями в дозі 900 р, проводились гематологічні дослідження периферичної крові на протязі всього досліджу: на 4-у, 8-у, 12-у, 18-у і 26-у доби. Кров для досліджень брали як у піддослідних, так і у контрольних тварин. Визначалися такі показники: процентний вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів і загальне число лейкоцитів в 1 мм^3 крові, а також лейкоцитарна формула.

Вихідні показники всіх цих тестів у більшості тварин були в межах фізіологічної норми. Для аналізу виявлених змін ми користувались се-

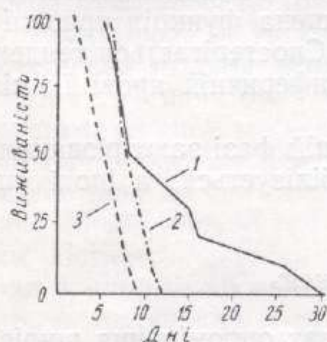


Рис. 2. Тривалість життя щурів після опромінення дозою 900 р. 1 — щури, яким вводили вітаміни B_{12} , стрептоміцин і БК-8; 2 — щури, яким вводили вітаміни B_{12} і стрептоміцин; 3 — контроль.

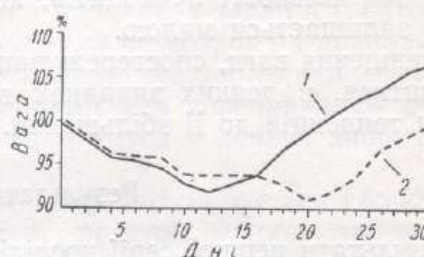


Рис. 3. Вплив лікування на вагу тварин, опромінених дозою 700 р. 1 — ліковані тварини, 2 — контроль.

редніми величинами цих показників. Спиримось на деяких показниках червоної і білої крові, що характеризують тяжкість захворювання. Уже на четверту добу після опромінення помічається зменшення кількості еритроцитів і гемоглобіну. На восьму добу у контрольних тварин кількість еритроцитів з 7 924 000 зменшилась до 4 220 000, а гемоглобіну — з 78 до 48%.

У лікованих щурів зниження кількості еритроцитів і процентного вмісту гемоглобіну тривало до 18-ої доби. До цього дня процент гемоглобіну з 81 зменшився до 32, кількість еритроцитів — з 7 208 000 до 3 195 000 в 1 мм^3 . До 26-го дня вихідні показники еритроцитів і гемоглобіну відновились.

Значні зміни спостерігаються в білій крові. На четвертий день після опромінення кількість лейкоцитів різко падає і становить 100—200 клітин в 1 мм^3 проти 16 000 до опромінення. Відповідно до цього зазнають різких змін відносні й абсолютні показники всіх форм лейкоцитів. Падіння кількості лейкоцитів в основному відбувається за рахунок лімфоцитів: якщо до опромінення їх в 1 мм^3 крові було 11 000—13 000, то на четвертий день після опромінення як у щурів контрольної групи, так і у піддослідних тварин в мазках було всього лише близько 100 клітин.

У лікованих щурів з восьмого дня після опромінення кількість лейкоцитів починає повільно зростати і до 26-го дня досягає 9 700. Проте загальна кількість лейкоцитів і абсолютне число лімфоцитів не досягають вихідного рівня, який становить 18 000 лейкоцитів і 11 000 лімфоцитів.

Зміна ваги лікованих і контрольних тварин, які були опромінені дозою в 700 р, відбита на рис. 3. Вихідна вага кожної тварини до початку

досл
кожи
тичн

падін
комп
нико
ваги

заст
шом
опро

зуюч
вають

орга
фізіс
(пер
шені
ванн
хвор
ванн
ефек

орга
чина
ткан
ванн

супр
були
900

зульт
една

слідж
генні
тяжко

ман
вого
цинско

болези
докла

кліни
Г

белков
ные пр

11—11

досліді прийнята за 100, а падіння ваги визначалось у процентах для кожного дня спостережень. Кожна крива демонструє середню арифметичну для окремих груп тварин.

Порівнюючи одержані результати, слід констатувати значно менше падіння ваги і більш раннє її відновлення у тварин, які були піддані комплексному лікуванню вітаміном В₁₂, стрептоміцином і кровозамінником БК-8, у порівнянні з контрольними тваринами. Аналогічні зміни ваги спостерігались і при застосуванні дози в 900 р.

Таким чином, з проведених дослідів видно, що кровозамінник БК-8, застосований у комплексі з вітаміном В₁₂ і стрептоміцином, сприяє швидшому відновленню ваги, показників крові і збільшує тривалість життя опромінених тварин.

Пояснення одержаних результатів треба шукати в механізмі дії іонізуючих випромінень і в послідовності патологічних процесів, що розвиваються в організмі.

В період найбільш інтенсивного розвитку променевої хвороби, коли організм підпадає під дію токсичних продуктів розпаду тканин і його фізіологічні функції сильно пригнічені, введення білкових препаратів (переливання крові, за даними Сайлвертс) не приносить хворим полегшення, а застосування тканинної терапії у початковому періоді захворювання (Л. Ф. Ларіонов, Л. Ф. Семенов) погіршує перебіг променевої хвороби, якщо вона проходить у важкій формі. Водночас при захворюваннях середньої тяжкості тканинна терапія дає позитивний лікувальний ефект (К. Н. Чочія).

Застосування кровозамінника БК-8 у другій фазі захворювання, коли організм частково звільнюється від надлишку продуктів розпаду і починаються більш виражені регенеративні процеси, стимулює органи і тканини і одночасно має значення як фактор парентерального харчування.

Висновки

1. Застосування з терапевтичною метою вітаміну В₁₂ і стрептоміцину супроводжується ослабленням тяжкості променевої хвороби у щурів, які були піддані загальному рентгенівському опроміненню дозами в 700 і 900 р.
2. Найбільш сприятливий терапевтичний ефект спостерігався в результаті комплексного застосування вітаміну В₁₂, стрептоміцину в поєднанні з кровозамінником БК-8.
3. Одержані дані свідчать про доцільність проведення дальших досліджень для ґрунтовного вивчення ефективності застосування гетерогенних білкових кровозамінників при лікуванні променевої хвороби різної тяжкості.

ЛІТЕРАТУРА

- Арлозоров З. Г., Варшавский Б. М., Бурштейн Ш. А. и Фрейман Г. И., Эффективность переливания лейкоцитарной массы при лейкопениях лучевого происхождения. Тезисы секционных докладов Всесоюзной конференции по медицинской радиологии (клиническая секция), Медгиз, Москва, 1956.
- Беляева Б. Ф., Применение лейкоцитарной массы при лечении острой лучевой болезни. Конференция молодых ученых по вопросам медицинской радиологии. Тезисы докладов, Ленинград, 1955.
- Брускин Я. М., Переливание крови при злокачественных опухолях. Вопросы клинической и экспериментальной онкологии, Медгиз, 1938, стр. 149.
- Гнедаш Т. К. и Спасокукоцкий Ю. А., Сравнительная оценка действия белковых кровезаменителей из гетерокрови в эксперименте и клинике. Сб. «Современные проблемы гематологии и переливания крови» Москва, 1955.

Городецкий А. А., Лечение рака молочной железы лучистой энергией. Ученые записки КРРОИ, т. I, Укрмедиздат, 1949.

Ищенко И. Н., Резекция желудка по поводу рака. Сб. работ научных конференций врачей дорожной поликлиники Юго-Западной железной дороги № 2 (4), Киев, 1947.

Козлова А. В., Переливание крови при кюритепии злокачественных новообразований. Труды научной сессии Института рентгенологии и радиологии им. В. М. Молотова, М., 1949, стр. 205.

Левчук Г. А., Ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы. Врач. дело, № 6, 1953.

Петровский Б. В., Опыт переливания консервированной крови при злокачественных новообразованиях. Советская медицина, № 16, 1938.

Побединский М. Н., Лучевые осложнения при рентгено-радиотерапии. Медгиз, Москва, 1954.

Спасокукоцкий Ю. А., Гнедаш Т. К., Сарницкий И. П., Характер реакции и осложнений при переливании белковых кровезаменителей из гетерокрови и методика их экспериментально-клинического изучения. Тезисы докладов на XXXII пленуме (научная сессия) ЦОЛИПК, Москва, 1954.

Спасокукоцкий Ю. А., Черногорова З. Л., Сарницкий И. П., Испытание в эксперименте на анафилактическую и «первичную токсичность» гетерогенного белкового кровезаменителя БК-8, полученного производственным способом. Тезисы докладов на XXXIV пленуме (Всесоюзной сессии институтов переливания крови) ЦОЛИПК, Москва, 1955.

Чеботарев Е. Е., Применение кровезаменителя БК-8 в комплексе с другими препаратами для лечения лучевой болезни. Сессия АН УССР по вопросам использования атомной энергии в мирных целях. Тезисы докладов, 1956.

Чеботарев Е. Е., Кореневский Л. И., Жога Н. А., Применение кастрации с лечебной целью при раке молочной железы. Межреспубликанская научная конференция по вопросам рака и предопухолевых заболеваний молочной железы. Тезисы докладов, Харьков, 1955, стр. 46.

Чочиа К. Н., Тканевая терапия при лучевых повреждениях. Вестник рентгенологии, № 1, 1951.

Selisbury P. F., Rekeps P. E., Miller F. N., Marti N. E., Действие переливания крови на лучевую болезнь, Science, 6—7, 113, 1951. Сб. реф. иностр. лит. Действие излучений и применение изотопов в биологии, 4, VIII, 44, 1951.

Swisher S. N., Furth T. W., Влияние раннего переливания крови собакам, подвергшимся рентгеновскому облучению. Proc. Soc. exp. biol. med., 78, 1, 226, 1951. Сб. реф. иностр. лит. Действие излучений и применение изотопов в биологии, 2, 90, 1952.

Институт фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР,
лабораторія біофізики.

Лечение лучевой болезни белковым кровезаменителем БК-8, витамином В₁₂ и стрептомицином

Е. Е. Чеботарев

Резюме

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных лечению организма, пораженного проникающими излучениями, вопросы терапии лучевой болезни до настоящего времени недостаточно разработаны.

В последнее время в медицинской практике, кроме цельной крови, широко применяются отдельные ее компоненты и заменители. Выяснилось, что при некоторых патологических состояниях компоненты крови дают лучший терапевтический эффект, чем цельная кровь. Наряду с другими кровезаменителями в настоящее время прошел экспериментальное и клиническое испытание плазмозаменитель БК-8, получаемый из крови крупного рогатого скота по методу В. А. Белицера и К. И. Котковой.

Целью настоящего исследования было изучение действия кровезаменителя

нителя БК-8 в комплексе с витамином В₁₂ и стрептомицином для лечения лучевой болезни. Лучевая болезнь вызывалась у крыс весом 120—150 г общим рентгеновским облучением дозой 700 и 900 р.

Нами проведено две серии опытов на 100 крысах.

Лечение лучевой болезни проводилось путем внутрибрюшинного введения витамина В₁₂ по 1 гамма и стрептомицина по 3000 ед. на одно животное. Эти вещества в указанных дозировках вводились через сутки после облучения на протяжении всего опыта. Кроме того, на восьмые сутки после облучения вводился кровезаменитель БК-8 в нативном виде внутрибрюшинно по 0,5 мл с интервалом в одни сутки.

Лучевая болезнь наблюдалась у всех животных, однако у контрольных животных симптомы заболевания были более резко выражены. В этой группе наблюдались более тяжелые поражения пищеварительной системы, периферической крови и снижение веса.

Результаты наблюдений показали, что применение с терапевтической целью витамина В₁₂ и стрептомицина сопровождается ослаблением тяжести лучевой болезни у крыс, подвергшихся общему рентгеновскому облучению дозами в 700 и 900 р.

Наиболее благоприятный терапевтический эффект, проявляющийся в более мягком течении лучевой болезни и увеличении вдвое по сравнению с контролем выживаемости и продолжительности жизни крыс, наблюдался в результате комплексного применения витамина В₁₂, стрептомицина в сочетании с кровезаменителем БК-8.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших исследований, направленных на изучение эффективности гетерогенных белковых кровезаменителей при лечении лучевой болезни различной тяжести.

ергией, Уче-

ных конфе-

2 (4), Киев,

ных ново-

радиологии

ого лечения

при зло-

рапии. Мед-

Характер

окрови и ме-

XXXII пле-

ий И. П.,

сть» гетеро-

способом.

ерелизации

е с другими

м использо-

менение ка-

тая научная

железы. Те-

к рентгено-

Действие

ностр. лит.

и собакам,

226, 1951.

гии, 2, 90,

гелем

нных ле-

вопросы

разрабо-

й крови,

Выясни-

ы крови

у с дру-

итальное

из крови

ковой.

овезаме-