

A heveny sugárbetegség haemorrhagiás syndromájának és infectiós szövődményeinek kezelése

A heveny sugárbetegség kezelésének tárgyalásakor figyelmünket a „túlélés lehetséges” kategóriával jellemezhető betegcsoportra kell fordítanunk. E betegeket két szövődmény fenyegeti: a vérzéses szövődmények és a fertőzések. Jelen közleményünkben e szövődmények kezelési lehetőségeivel foglalkozunk. Nem tárgyaljuk az alapbetegség kezelésének, azaz az acut sugárbetegség kezelésének lehetőségeit, de e bevezetőben hangsúlyoznunk kell, hogy a szövődmények kezelése csak az alapbetegség hatásos kezelése esetén lehet sikeres. A szövődmények kezelése során taktikánk egyértelmű: a beteg életbentartása a csontvelőműködés normalizálódásáig.

A haemorrhagiás syndroma kezelése

A haemorrhagiás syndroma kialakulásában három alapvető tényező játszik szerepet: 1. a thrombocyták (számuk és funkcióképességük), 2. az alvadási factorok változása, az alvadás regulációjának károsodása, 3. az érfal károsodása.

A *thrombocyták* szerepét áttekintve kétségtelen, hogy a thrombocytopenia foka döntő jelentőséggel bír. E mellett azonban lényeges szerepet játszik a keringő thrombocyták functionális károsodása is. A thrombocyták functiozavarának megnyilvánulásaként értékelhetjük az aggregatio készség csökkenését, a prothrombin felhasználás csökkenését, az alvadék retractiójának csökkenését.

Mindezek a tényezők érthetővé teszik azt a tényt, hogy acut sugárbetegségben már akkor jelentkeznek a vérzéses jelenségek, amikor azt a thrombocyták száma (például 50 000 körül) még önmagában nem indokolná. A thrombocyták számának csökkenése és a thrombocyták functionális károsodása nemcsak a thrombocyták véralvadásban játszott szerepe miatt jelentős, hanem az érfalra gyakorolt direkt hatásuk miatt is: a functioképes thrombocyták számának csökkenésével az érfal endothel sejtjeit összekötő „cement” functio romlik, ami lehetővé teszi az alakos elemek érpályából történő távozását.

Az *alvadási factorok* besugárzást követő alakulását illetően az irodalmi adatok egymásnak ellentmondók. Különböző adatokat közöltek a fibrinogén, az V factor, a VIII. factor, jelentősebb fokú heparin felszaporodásának vonatkozásában. Az egymásnak ellentmondó eredményeket a következőképpen magyarázhatjuk: a sugársérülést követő első időszakban sejtpusztulás lép fel. Az elpuszt-

tult sejtekből részben a véralvadásban közvetlenül szerepet játszó anyagok, részben az alvadási factorokat activáló anyagok vagy gátló anyagok szabadulnak fel. A későbbi időszakban, amikor a sejtpusztulás már befejeződött, részben kevesebb számú, másrészt csökkent functioképességgel bíró sejt marad a szervezetben az alvadási factorok, az activátorok és inhibitorok termelésére. E mellett nyilván zavart szenvednek az alvadási mechanizmus regulációjáért felelős rendszerek is. E complex alvadási zavar eredményeként egy adott időpontban egy adott factor mérésekor a bonyolult rendszer *pillanatnyi* állapotába nyerhetünk csak bepillantást, a következő pillanatban vagy órában a helyzet az adott factor vonatkozásában már az ellenkező lehet. Az észlelt alvadási zavar ugyanis az egész rendszer károsodásának következménye, nem pedig az egyik vagy a másik alvadási factor felszaporodásának vagy csökkenésének tudható be.

Hasonlóan összetett pathogenesissel találkozunk a kétségtelenül fennálló fibrinolysis fokozódás vonatkozásában is. Nyilván itt sem kizárólag a profibrinolysin-fibrinolysin, illetve antiprofibrinolysin-antifibrinolysin rendszer zavaráról van szó, hanem mint azt többen kimutatták, lényeges szereppel bír maga a substrat is. Acut sugárbetegségben ugyanis károsodik a fibrinogén és csökkent értékű lesz a keletkező fibrin, e csökkent értékűség pedig a fibrinolysissel szembeni ellenállóképesség csökkenésében is megnyilvánul.

Az *érfalak károsodását* az érhálózat kiszélesedése, a permeabilitás fokozódása és a vörösvérsejtek diapedesise jelzi. A thrombocytopenia és a thrombocyták functionális zavara a „cement” functio csökkenése révén járul hozzá az érfalkárosodáshoz.

E rövid áttekintés után világos, hogy a haemorrhagiás syndroma kialakulásáért a thrombocyták számszerű és functionális csökkenése, a coagulációs zavar, a csökkent értékű fibrin fokozott lysis és az érfalkárosodás együttesen felelősek.

A therápiás lehetőségek közül kiemelkedő jelentőségű a thrombocytasuspensio vagy a friss vér transfúziója. Életet fenyegető vérzések esetén gyakran egyetlen hatásos fegyvernek számít. Gyakori alkalmazásuk viszont antitestek képzésére vezet, ami később ezt a therápiás módszert hatástalanná teszi. Ezért alkalmazásuk indikációjánál ne a thrombocytaszám, hanem a vérzéses manifestációk súlyossága, azaz a klinikai kép legyen az irányadó.

Az alvadási zavar kezelésénél plasma transfúziókat vagy plasmacserét kísérelhetünk meg, leginkább bevált a szárított plasma 40%-os glucoseval stabilizált formája. Mind a plasmainszufúziók, mind a fibrinogén adása a teljes értékű fibrinogén biztosítását célozza. Az így keletkezett teljes értékű fibrin kialakulása a fokozott fibrinolysist önmagában is csökkenti.

A fibrinolysis fokozódását gátoljuk epsilon-amonikapronsav adásával: szájon keresztül naponta 3—4 ízben 3—5 g vagy intravénásan az 5%-os oldatból 100—200 ml bevitelével gyakran drámai hatást érhetünk el. Hasonló céllal alkalmazhatjuk a PAMBA-t és Trasylolt.

A polyetiológias syndroma további therápiás lehetőségeit jelentik a serotonin infúziók, oestrogének adása az érfalpermeabilitás csökkentése révén. Hasonló mechanizmus alapján ajánlják C-vitamin és Ca preparátumok alkalmazását.

Lényeges szerepük van a localis vérzéscsillapítóknak: a thrombin, fibrin, epsilon-aminokapronsav tartalmú készítmények helyi alkalmazásának.

A vérékenységre való tekintettel az intramuscularis injectiók alkalmazását lehetőség szerint kerülni kell. Hasonlóan értelemszerű a műtétek időpontjának a manifest szak előtti vagy utáni időre való kitűzése.

A sugárbetegség okozta csontvelő aplasia klinikai tünetei közül leghamarabb a fertőzések szövődmények jelentkeznek. E fertőzések szövődmények kialakulásáért a granulocytopenia, a granulocyták functionális károsodása, a celluláris és humoralis immunitás csökkenése (az immuncompetens sejtek pusztulása és functionális károsodása következtében), továbbá a monocyta-macrophag rendszer károsodása egyaránt szerepet játszik. Mindezekhez társul a sugárkárosodott bélrendszer barrier-tulajdonságainak károsodása okozta coli-bacteriuaemia. Az utóbbit illetően ennek legkifejezettebb formájával az enteralis formában találkozunk, de — bár kisebb súllyal — szerepet játszik a haematológiai formában kialakuló sepsisekben is. Mindezekhez társul a properdin szint csökkenése, ami tovább gyengíti a szervezet védekező képességét.

A felsorolt tényezők közül a phagocytálókésztség csökkenése, mint a granulocytopenia következménye mindenki számára kézenfekvő. Hasonlóan magától értetődő az immunosuppressio, ha a közismert és már igen korán manifesztálódó lymphopeniára gondolunk. Az immunválasz részletesebb megítélésénél azonban már állatkísérleti adatokra kell támaszkodnunk. Ezek alapján eléggé egyértelműen megállapítható, hogy amennyiben az antigén inger a besugárzás előtt történt, a maximális antigén titer növekszik, ha az antigén inger a besugárzást követő 4—6 órában éri a szervezetet, kissé gyengült immunválaszt kapunk, míg legkifejezettebb az immunosuppressio akkor, ha az antigén ingert a besugárzás után 24—48 órával alkalmazzuk. A másodlagos immunválasz, valamint a késői hypersensibilitáson alapuló reactio sugárérzékenysége méréseltebb. Az acut sugárbetegség halálocai között a vérzéses szövődmény mellett leggyakoribb fertőzések szövődmény kezelésében a fenti pathogenetikai áttekintés alapján a következő lehetőségeket említhetjük meg:

1. A prophylaxis. Ennek formái:

- a) pathogénmentes környezet biztosítása
- b) passzív immunizáció
- c) prophylacticus antibioticus és antimycoticus therapia.

2. Az immunrendszer stimulálása.

3. A kialakult fertőzések szövődmény kezelése.

Az elmondottakat részletesen tárgyalva tekintsük át először a *prophylaxis* lehetőségeit és formáit.

A súlyos csontvelő- és immundepressio időszakában a pathogén csíramentes környezet biztosítása az összes többi gyógyeljárással legalábbis egyenlő jelentőségű és értékű. Ennek összetevőit jelentik a beteg elhelyezésére szolgáló külön helységben elhelyezett bactericid ultraviola lámpák, a beteg által használt speciális bactericid fehérnemű, az asepsis szabályait szigorúan betartó személyzet, a pathogén bacterium mentes étrend biztosítása. Az egész rezsim végeredményben az acut leukemiások kezelésében 10 éve bevezetett, majd a csontvelőtransplantatióra kerülő aplasticus anaemiás betegek részére kidolgozott úgynevezett „life island”-nek felel meg.

A prophylaxis következő formája a passzív immunizáció. Ennek legáltalánosabb formája gamma globulin adása, amely magas titerben biztosítja egyes összetételű antitestek bevitelét.

Végül a prophylacticus antibioticus és antimycoticus thérapia zárja a prophylacticus lehetőségek sorát. A haematológusok véleménye megegyezik abban, hogy az acut sugárbetegség modelljeként tekintett aplasticus anaemia kezelésében a prophylacticus antibioticus therapia nem helyénvaló, antibioticumokat csak fertőzések jelentkezése esetén kell alkalmazni, akkor is lehetőleg célzott antibioticus kezelés formájában. Az acut sugárbetegség kezelési elvei azonban ezen a ponton eltérnek az aplasticus anaemia kezelési elveitől. Az acut sugárbetegség fertőzéses szövödményének pathogenesisében — mint a bevezetőben említettük — ugyanis nem egyszerűen granulocytopeniáról van szó, hanem egyidejűleg súlyosan csökkent értékű immunrendszerrel is. Ehhez járul még a bélrendszer sugárkárosodása okozta barrier-funcio csökkenés következményes bacteriaemiával. Ezzel magyarázható azoknak a kísérleteknek a sora, amelyek bizonyították a prophylacticus antibioticus thérapia hatásosságát az acut sugárbetegség kezelésében. A prophylacticus antibioticus thérápiát 3000 alá csökkentő leukocytaszám esetén kezdjük el és addig folytatjuk, amíg a leukocytaszám ismét 3000 fölé nem emelkedik. Az antibioticus kezelés mindig kiegészítendő antimycoticus kezeléssel. A prophylaxis részeként ajánlható a bélflóra „sterilizálása” Neomycin nagy adagjaival (a bélműtétek műtéti előkészítésének analógiájára). A bélflóra „sterilizálására” dolgozták ki és acut lymphoid leukemiás betegeken sikerrel alkalmazták a FRACON rezsimet. A prophylaxis lényeges részét képezi végül a szájhigiéne biztosítása.

A prophylacticus rendszabályok bevezetése után — még mindig, mint nem specifikus thérápiát — tekintsük át röviden a károsodott *immunrendszer stimulálásának* lehetőségeit. Ennek gyógyszeres formája levamisol (Decaris) adása. Másik — bonyolultabb — és még nem általánosan elterjedt módja DNS és RNS adása. Ennek elméleti alapját azok a kísérletek képezik, amelyekben mind a homolog, mind a heterolog RNS hatásosnak bizonyult, és a hatás az RNS molekulásúlyával mutatott összefüggést: nagyobb molekulásúlyú nucleinsavak hatása kifejezettebb volt.

Ha az előbb vázolt megelőző rendszabályok bevezetése ellenére fellép a *fertőzéses szövödmény*, széles spectrumú és gyakran combinált antibioticus therapia bevezetése szükséges, törekedve a célzott antibioticus thérápiára. Az antibioticus therapia mindig kiegészítendő antimycoticus thérápiával, mert a gombás fertőzéses szövödmény a kórkép gyakori velejárója. Az antibioticumok kiválasztásakor lehetőleg a bactericid hatásmechanizmussal bíró antibioticumokat részesítsük előnyben, mert a bacteriostaticus hatásmechanizmusú antibioticumok (mint az egyébként kiváló Gentamycin) alkalmazása a funkcióképes granulocyták hiánya miatt kevesebb sikert ígér. Figyelemmel kell lennünk az antibioticumok dózisára: sugárbetegségben a szokásos dózisok kétszeresét-háromszorosát adjuk. Az antibioticumok alkalmazásának taktikájakor figyelembe kell vennünk az úgynevezett „escape” jelenséget: állatkísérleti adatok sora bizonyította, hogy acut sugárbetegségben egy antibioticus kombináció csak 4–5 napig hatásos, ezt követően resistencia fejlődik ki és másik antibioticum, illetve antibioticum-kombináció válik szükségessé. A kifejlődő resistencia tehát a megszo-kottnál gyorsabb ütemű, ami a felesleges antibioticus kezelés kerülésének szükségességét húzza alá.

Az antibacteriális therapia része az utóbbi 10 év eredményeként rendelkezésünkre álló antistaphylococcus hyperimmun savók alkalmazása, amely antibioticumokra resistens staphylococcus sepsis fellépése esetén életmentő lehet. Hasonlóan életmentő lehet a fehérvérsejt-concentrátum alkalmazása, amely az

antibioticumok kiegészítését jelenti a fertőzéses szövődmény elleni harcunkban. A fehérvérsejt-koncentrátumra is érvényes az általános szabály: nem a fehérvérsejtszám, hanem a beteg állapota, az aktuális klinikai kép és annak súlyossága a leukocytaconcentratum alkalmazásának indicatiós factora. Felesleges adása káros, mert — hasonlóan a thrombocytasuspensióhoz és a vértransfúzióhoz — alkalmazása antitestképzést vált ki, amely az esetleg később sorra kerülő csontvelőtransplantatio sikerét veszélyezteti.

Ha a bakteriális és gombás fertőzések localis kezelése lehetséges, természetesen ezeket a lehetőségeket ki kell használni.

IRODALOM

- A joint undertaking by the International Atomic Energy Agency and the World Health Organization Technical Reports Series No 123: Manual on radiation haematology. Internal Atomic Energy Agency Vienna, (1974.)
- Bond V. P., Fliedner T. M., Cronkite E. P.: Evaluation and management of the heavily irradiated individual. *J. Nucl. Med.* 1:221—238 (1960)
- Boriszov V. P., Zsuravljev V. A., Ivanov V. A., Szeverin C. F.: Nyeotloznaja posmoscs pri osztrüh radiacionnüh vozgyejsztivijah. Szerkesztette: Iljina L. A. Atomizdat Moszkva, (1976.)
- Mathe G., Amiel J. L., Schwarzenberg L., Schneider M., Cotten A., Hayas M., de Vassel F. és Schlinberger J. R.: Methods and strategy for the treatments of acute lymphoblastic leukemia. In Advance in the treatment of acute (blastic) leukemias. Szerkesztette: Mathe G. 109—137. old. Springer-Verlag. Berlin—Heidelberg—New York (1970).
- Mód A., Harsányi V., Jakschitz Gy.-né, Hollán Zs.: Granulocytá transzfúzió granulocytopeniás betegek fertőzéseinek kezelésében. *Orvosi Hetilap* 118 1971 (1977).
- Molcsanov V. P., Alekszejev G. I., Bogadnov N. A., Gembickij E. V., Lihusin P. P., Moskin E. A.: Vojenno-polevaja 'terapija. Szerkesztette: Molcsanov N. Sz. és Gembickij E. V. Medicina Leningrádi Osztálya. Leningrád (1973)
- Prasad K. N.: Human Radiation Biology. Medical Department Harper Row, Publishers Hagerstown, Maryland, New York, Evantson, London (1974).
- Storring R. A., Jameson B., McElwain T. J., Wiltshaw E., Spiers A. S. D., Gaya H.: Oral non-absorbed antibiotics prevent infection in acute non-lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1977 II. 837—840.
- Yankee R. A., Grumet F. C., Rogentin G. N.: Platelet transfusion therapy: the selection of compatible platelet donors for refractory patients by lymphocytá HL—A taping. *New Engl. J. Med.* 281. 1208—1212. (1969.)

Липтау Л., подполковник м/с, Кэхалми И.:

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОЙ ЛИЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Авторами рассмотрены возможности лечения геморрагического синдрома и инфекционных осложнений острой лучевой болезни в категории «выживание возможно». Авторы утверждают, что судьба больных в основном зависит от лечения и исхода основной болезни. Значение лечения осложнений в том, что оно обеспечивает выживание больного до нормализации костномозговой функции. При рассмотрении литературных данных авторы намечают этиологические факторы, ответственные за возникновение геморрагического синдрома и инфекционных осложнений, а потом подробно занимаются различными методами лечения. При освещении показаний к применению возможных терапевтических мероприятий, они подчеркивают первичную роль клинической картины в ходе применения различных форм лечения.

DIE BEHANDLUNG DES HÄMORRHAGISCHEN SYNDROMS UND DER
INFEKTIONSKOMPLIKATIONEN DER AKUTEN STRAHLENKRANKHEIT

Es werden die Behandlungsmöglichkeiten des hämorrhagischen Syndroms und der Infektionskomplikationen der akuten Strahlenkrankheit in der Kategorie „Überleben möglich“ behandelt. Man stellt fest, dass das Schicksal der Patienten grundlegend von der Behandlung der Grundkrankheit, bzw. ihrem Ausgang abhängt. Die Bedeutung der Behandlung der Komplikationen besteht darin, dass man durch sie die Patienten bis zur Normalisierung der Knochenmarksfunktion am Leben erhalten kann. Mit einem Überblick über die zur Verfügung stehenden Angaben der Fachliteratur werden die ätiologischen Faktoren, die beim Auftreten des hämorrhagischen Syndroms und der Infektionskomplikationen eine Rolle spielen, durchgesprochen und danach eigenhend die Behandlungsmöglichkeiten der infolgederer auftretenden Veränderungen behandelt. Bei Durchsicht der Indikationsgebiete der möglichen therapeutischen Methoden wird die vorrangige Wichtigkeit des klinischen Bildes bei der Anwendung der verschiedenen Behandlungsformen betont.