

Переливання крові при експериментальному отруєнні токсином *bac. botulinus*.

А. Є. Перельштейн і А. Г. Караванов.

Хірургічна клініка (зав.— заслуж. діяч науки, проф. В. М. Шамов) Інституту клінічної медицини (директор — заслуж. діяч науки, проф. І. І. Файншмідт) Українського інституту експериментальної медицини.

Ботулізм, як самостійне захворювання, був відомий вже в XVIII ст. В 1895 році van Ermengem з шинки виділив мікроба, що спричинив отруєння, і назвав його *bac. botulinus*. Цей самий мікроб був виділений з органів людей, які померли від ботулізму. Згодом виділено три види цього мікроба: А, В, С, відмінні один від одного деякими біологічними особливостями. Географічне поширення різних видів цього мікроба своєрідне. Наприклад, тип А цього мікроба вірулентніший, трапляється переважно в Америці. Тип В найчастіше виявляється в Європі та Азії.

Bac. botulinus — це анаероб; він має форму довгої палички із заокругленими кінцями, іноді утворює ланцюжки. При збереженні мікроба при температурі 25 — 30° на кінцях його, а іноді поблизу від них, утворюються яйцевидні спори. Бацили ботулінуса малорухливі, грампозитивні. Усі культури *bac. botulinus* мають згріклий запах масляної кислоти.

Усі три типи *bac. botulinus* утворюють екзотоксин.

Токсин *bac. botulinus* є одна з найсильніших отрут. Уже в розведенні 1:10 000 000 ця отрута вбиває морську свинку. Токсин руйнується під впливом лугів, світла, повітря, алкоголю і нагрівання до 100° протягом 10 — 15 хвилин.

Проти кожного типу токсину організм людини і тварини утворює специфічний анти-токсин.

Масові захворювання на ботулізм рідкі. Найчастіше трапляються поодинокі захворювання або отруєння невеличкої групи людей.

Клінічна картина отруєння *bac. botulinus*, незалежно від типу бактерій, майже завжди однакова. Захворювання виявляється звичайно через 4 — 48 годин після споживання отруєної їжі при таких симптомах: загальна кволість, нудота, блювання, пронос і непритомність. Незабаром приєднуються ознаки тяжкого ураження нервової системи: сухість у роті та горлі, хрипота, утруднення ковтання, порушення акомодатії і мідріаз, параліч зовнішніх і внутрішніх очних м'язів, опущення повік і афонія. Поступово розвиваються паралічі мускулатури шлунково-кишкового тракту і сечового міхура, наслідком чого бувають запори і затримка сечі. У тяжких випадках отруєння настає утруднене дихання з явищами асфіксії.

У блискавичних випадках ботулізму смерть може настати в перший же день захворювання. У випадках, які закінчуються видужанням, окремі вияви захворювання минають дуже повільно. Наприклад, порушення акомодатії зникає через кілька місяців. Іноді клінічна картина в перші години захворювання може бути невиразна. Доводиться диференціювати це захворювання з банальним гастроентеритом, непрохідністю кишок, тяжкою формою дифтерії, епідемічним енцефалітом, полімієлітом та ін.

Терапевтичні заходи при ботулізмі сходять до промивання шлунку великою кількістю води, до призначення проносних, сифонних клізм, тваринного вугілля, оливкової олії, лугів і серцевих засобів.

Багато авторів відзначають затримку розвитку явищ ботулізму при застосуванні наркотичних речовин і *hypnotica* (морфій, люмінал).

Останніми роками багато авторів рекомендують для лікування ботулізму специфічну сироватку. Проте, слід відзначити, що, за даними Dickson'a, Novitt'a, сироватка, застосована пізніш як через 18—24 години після отруєння, не дає антитоксичного впливу.

Смертність при всіх теперішніх лікувальних засобах доходить в середньому 43%.

Дуже цікаве питання про місце знаходження токсину. Деякі автори вказують, що токсин можна виявити в крові отруєних людей через 25 днів (Sowerau, Noack, Соловйов та ін.). Bengston на підставі цього рекомендує (для діагностики) вводити кров отруєних людей морським свинкам інтраперитонеально. У цих випадках морські свинки гинуть при характерних явищах ботулізму.

Зазначені дані про наявність токсину в крові хворих на ботулізм і сприятливий вплив переливання крові при різних інтоксикаціях дали нам привід випробувати метод переливання крові і при ботулізмі. Про цей метод лікування ботулізму у приступній нам літературі ми знайшли одну лише працю В. С. Шкловської. В ній автор подає результати переливання крові з одночасним застосуванням специфічної сироватки в трьох випадках захворювань. Експериментальних же праць про переливання крові при ботулізмі ми не знайшли.

Усі експерименти поставлено на 62 собаках, не беручи до уваги 8 контрольних собак.

Для отруєння тварин ми користувались токсином *bas. botulinus* типу А, виготовленим Харківським санбакінститутом ім. Мечнікова. Летальна доза в наших експериментах дорівнювала 1 куб. см на 1 кг ваги собаки. Кількість крові в собак ми вважали за рівну 8% загальної ваги тіла.

За показник токсичного впливу отрути і терапевтичного впливу переливання крові ми взяли спостереження загального стану тварини: пульсу, зору, шлунково-кишкового тракту і м'язового апарату. Кількість введеної крові коливалась від 24 до 72% крові отруєних тварин. Кров переливалось в межах від 5 годин до 72 год. від моменту введення отрути. У 6 експериментах переливання крові зроблено вдруге.

Наші експерименти можна поділити на кілька груп:

Перша група експериментів була поставлена так: собаки отруювались летальними дозами отрути. Після розвитку отруєння в них робилося кровопускання і здобуту кров вводилося здоровим собакам-реципієнтам, яким попередньо зроблено кровопускання відповідно до об'єму крові, яку передбачалося вводити.

Уже під час переливання крові в реципієнтів з'являлись різкі тетанічного типу судороги й задишка. Чим повільніш робилося переливання, тим слабкіші були явища інтоксикації. Після вливання отруєної крові явища інтоксикації спостерігались протягом 24—48 годин. Усі тварини видужали без застосування будьяких терапевтичних заходів. Для ілюстрації подаємо протокол одного експерименту.

Протокол № 8. Собака 6,4 кг ваги. Кровопускання 260 куб. см (51% до загальної кількості крові тварини). Переливання 300 куб. см крові, взятої від собаки, яку перед тим було отруєно токсином *bas. botulinus* типу А. У тварини-реципієнта спостерігались явища інтоксикації протягом 1½ доби. Результат — видужання.

Опис експерименту. 18 жовтня. 14 год. Пульс 100, дихання 23. 14 год. 05 хв. Кровоопускання 260 куб. см. 14 год. 10 хв. Почато переливання крові. 14 год. 15 хв. Введено 50 куб. см отруєної крові. Спочатку глибоке прискорене дихання, яке переривається різким скиданням. Тетанічні судороги всіх м'язів тіла. Переливання припинено. Через 20 хв. собака заспокоїлась. Решту (250 куб. см) крові введено протягом 50 хв. Судороги тетанічного характеру повторювались протягом переливання, а тому переливання робилося невеличкими порціями й повільно. 18 год. Пульс 120. Собака в'яла, не їсть. 20 год. Стан той самий. 19 жовтня. Пульс 130, дихання 23. Собака весь день в'яла не їсть, реакція на світло послаблена. 20 жовтня. Пульс 115, дихання 23. 21 жовтня Видужання.

Ця група експериментів (3 собаки) potwierджує думку більшості авторів про наявність отрути в крові при ботулізмі.

Цікаво відзначити, що кров отруєної тварини, нанесена на око кролика або морській свинці, спричиняє в кролика явища кон'юнктивіту, у морської ж свинки — спочатку кон'юнктивіт, а потім кератит і утворення лейкоми. Проте, спостереження над цим фактом недостатні й потребують дальшої перевірки.

Друга група. Тут ми робили переливання крові тваринам, отруєним летальними дозами токсину *bac. botulinus* з попереднім кровоопусканням. Трансфузії провадились в межах від 5 год. до 50 год. від початку отруєння. У всіх випадках ми спостерігали подовження життя експериментальних тварин на 5—8 днів порівняно з контрольними тваринами.

Протокол № 16. Собака 10 кг ваги. Введено під шкіру 10 куб. см токсину *bac. botulinus* типу А, серії № 4268, виготовленого Харківським санбакінститутом 15 липня 1935 року. Смертельна доза для миші 1:100 000. Через 32 години після введення токсину, при виявленій картині інтоксикації, зроблено кровоопускання 400 куб. см (50% проти загальної кількості крові). Зараз же за кровоопусканням — переливання такої самої кількості крові, взятої в здорової тварини. Результат — видужання.

Опис експерименту. 24 жовтня. 10 год. Пульс 100, дихання 20. Ін'єкція. 20 год. Пульс 70, дихання 20. 25 жовтня. 10 год. Собака в'яла, хода атактична. Ховається в темні місця кімнати. При ходінні натикається на різні речі. 14 год. Пульс 130, дихання 28. 18 год. Стан той самий. Кровоопускання 400 куб. см. 18 год. 10 хв. Переливання цитратної крові (400 куб. см). 18 год. 40 хв. Пульс 160. Собака в'яла, не їсть. 26 жовтня. Пульс 150, дихання поверхневе. Собака в'яла. Сльозотеча і слинотеча. 27 жовтня. Собака в'яла, робить спробу пити воду, з труднощами ковтає рідку їжу, введену в рот. 28 жовтня. Собака в'яла, пересувається з труднощами. Сльозотеча. 29 жовтня — гнійний кон'юнктивіт. 30 жовтня. Їсть з труднощами, після їди — блювання. Живіт здутий. 31 жовтня. Різка сльозотеча і слинотеча. Праве око — явища глибокого паренхіматозного кератиту. 1 листопада. Їсть невеличкими порціями. Ходить, опустивши голову. Хода різко атактична. 2 листопада. Вага 6 кг. Лейкома правого ока. 3—7 листопада. Пульс 110. Собака їсть небагато. Випорожнення через два дні. 8 листопада. Появився хрипкий гавкіт. 9—14 листопада. Апетит гарний. Собака одужує. Вага 8 кг.

Протокол № 4 контрольного експерименту. Собака 10 кг ваги. Введено під шкіру 10 куб. см токсину *bac. botulinus* типу А, серії № 4268, виготовленого Харківським санбакінститутом 15 липня 1935 року. Смертельна доза для миші 1:100 000. Смерть експериментальної тварини настала через 38 годин після введення токсину.

Опис експерименту. 30 листопада. 18 год. Пульс 90, дихання 24. 18 год. 05 хв. Ін'єкція. 1 грудня. 10 год. Відхилів від норми не відзначається. 18 год. Пульс 85. Собака не їсть. 23 год. Собака в'яла, ховається в темні місця. 0 год. 30 хв. Атактична хода. 2 грудня. 7 год. Пульс 170, дихання 13. Лежить нерухомо. Мідріаз, живіт здутий, слинотеча, сльозотеча. 8 год. Смерть.

Протокол № 21. Собака 7 кг ваги. Введено під шкіру 7 куб. см токсину *bac. botulinus* типу А, серії № 4268, виготовленого Харківським санбакінститутом 15 липня 1935 р. Смертельна доза для миші 1:100 000. Через 30 годин після введення токсину при розвиненій картині інтоксикації зроблено кровоопускання 300 куб. см крові

(54% проти загальної кількості крові в собаки). Зараз же за кровопусканням — переливання такої самої кількості крові, взятої від здорової тварини. Смерть настала через 7 днів після отруєння.

Опис експерименту. 25 жовтня. 10 год. Пульс 90, дихання 22. Ін'єкція. 22 год. Пульс 70, дихання 22. 26 жовтня. 10 год. Собака в'яла, хода атактична. 12 год. Сливотеча; сльозотеча. 15 год. 55 хв. Пульс 120, дихання 24. Собака ховається в темні місця кімнати. Зіниці розширені. 16 год. Кровопускання 300 куб. см. 16 год. 05 хв. Переливання 300 куб. см цитратної крові. 16 год. 30 хв. Пульс 140. 20 год. Собака в'яла, хода атактична. 27 жовтня. 21 год. Пульс 130, дихання 22. Собака не може ходити, не їсть. 28 жовтня. 14 год. Введено в рот рідку їжу не може проковтнути. Афонія. 30 жовтня. Живіт здутий. Випорожнень нема. Сечовипускання без змін. Робить спробу підвести голову. 31 жовтня. Вага тварини зменшилася на 2 кг. Положення пасивне. Сльозотеча. Сливотеча. Реакції зіниць на світло нема. 1 листопада. Смерть.

Протокол № 32. Собака 6 кг ваги. Введено під шкіру 6 куб. см токсину бас. botulinus типу А, серії № 4268, виготовленого Харківським санбакінститутом 15 липня 1935 р. Летальна доза для миші 1:100 000. Через 5 годин після введення отрути кровопускання 120 куб. см (50% проти загальної маси крові). Переливання такої самої кількості цитратної крові, взятої від здорової тварини. Смерть через 7 днів після отруєння.

Опис експерименту. 15 листопада. 13 год. Пульс 82, дихання 20. Ін'єкція. 18 год. У собаки ніяких ознак інтоксикації. 18 год. 05 хв. Кровопускання 120 куб. см. 18 год. 10 хв. Переливання 120 куб. см цитратної крові. 16 листопада. 11 год. Пульс 120, дихання 22. Собака в'яла, хода атактична. 20 год. Стан той самий. Ховається в темні місця кімнати. 17 листопада. 11 год. Пульс 140, дихання 24. Не їсть. Ходити не може. Робить спроби підвестися на ноги. 22 год. Стан той самий. 18 листопада. 11 годин. Живіт здутий. Реакція зіниць на світло послаблена. Анізокорія. Гнійний конъюнктивіт. 19 листопада. 13 год. Пульс 160, дихання поверхневе. Лежить нерухомо. Посилена саливація. Сльозотеча. Афонія. Не їсть. 20 листопада. 13 год. Стан той самий, зменшення на вазі на 2 кг. 21 листопада. 8 год. Пульс слабкого наповнення, дихання поверхневе. Корнеального рефлексу нема. 10 год. Смерть.

Не здобувши достатнього ефекту в цій групі експериментів, ми вирішили перевірити вплив повторних переливань крові при отруєнні летальними дозами.

Перед першою трансфузією ми робили кровопускання, що по об'єму дорівнювало кількості крові, яку передбачалося ввести. Наступні трансфузії робилося без кровопускання. Усього ми зробили 16 трансфузій на 6 собаках. Час між окремими трансфузіями дорівнював від 6 до 36 годин. Результати від повторних переливань не кращі, ніж в попередніх експериментах, — тварини гинули в ті самі строки (через 5—8 днів).

Для ілюстрації подаємо протокол експерименту.

Протокол № 48. Собака 7,5 кг ваги. Введено під шкіру 7,5 куб. см токсину бас. botulinus типу А, серії № 4268, виготовленого Харківським санбакінститутом 15 липня 1935 року. Смертельна доза для миші 1:100 000. Через 26 годин після введення токсину кровопускання 300 куб. см крові (50% загальної кількості крові тварини). Переливання такої самої кількості цитратної крові. Через 48 годин після введення токсину повторна трансфузія 200 куб. см. Через 72 години після введення токсину третя трансфузія 100 куб. см. Смерть — через 5 днів після отруєння.

Опис експерименту. 12 листопада. 10 год. Пульс 95, дихання 18. Ін'єкція. 16 год. Пульс 85, дихання 18. 13 листопада. 10 год. Пульс 115, дихання 20. Атактична хода. 12 год. Стан той самий. Кровопускання 300 куб. см. 12 год. 10 хв. Переливання 300 куб. см крові. 20 год. Стан той самий. 14 листопада. 9 год. Пульс 130, дихання 22. Собака в'яла, з труднощами підводиться на ноги. 10 год. Переливання 200 куб. см крові. 22 год. Реакція зіниць на світло послаблена. Не їсть. Живіт здутий. 15 листопада. 9 год. Собака лежить нерухомо. На подразнення не реагує. 10 год. Пульс 135, дихання 22. Трансфузія 100 куб. см крові. 20 год. Сльозотеча. Посилена саливація. Не їсть. Мідріаз.

16 листопада. Стан той самий. Зменшення на вазі на 2,3 кг. 17 листопада. 8 год. Пульс ледве промацується. Корнеального рефлексу нема. 13 год. Смерть.

З усіх тварин останніх двох груп експериментів (59 собак) видужало 4, що становить 6,7%.

Проводячи наші експерименти з переливанням крові і попереднім кровопусканням, ми розраховували на виведення частини токсину з організму і тим самим на значне зменшення концентрації залишеної отрути. Переливанням же крові ми гадали ще більш зменшити концентрацію отрути. Але, як показують негативні результати наших експериментів, переливання крові з кровопусканням недостатні для врятування тварини при отруєнні токсином *bac. botulinus*. Пояснити причини такого слабкого ефекту досить важко. Механізм впливу отрути і патолого-анатомічні зміни через це в організмі ще не досить з'ясовані. Про це нема однастайності в думках.

Деякі автори відзначають дегенеративні зміни в клітинах центральної нервової системи, у ядрах рухових клітин (Marinesco, Осіпов та ін.), дехто з авторів відзначають периваскуліт, тромбоз судин мозку і оболонок мозку, легеневих судин, печінки і м'яза серця. Ці автори вважають, що токсин ботулізму впливає на ендотелій судин (Dickson). Нарешті, деякі автори вважають, що токсин курареподібно впливає на кінці рухових нервів поперечносмугастої мускулатури, спричиняючи раннє стомлення нервів (Edmunds, Long, Schübel). Цікаві експерименти, коли тваринам вводилося токсин у суміші з емульсією з мозкової тканини. У цих експериментах токсин виявився недіяльним, що свідчить про „тропізм“ токсину до мозкової тканини (Kempner і Schepelewsky).

З наших експериментів видно, що навіть раннє переливання крові не може врятувати тварин при отруєнні *bac. botulinus*. Мабуть, токсин ще до виявлення будь-яких клінічних симптомів отруєння міцно зв'язується з нервовою тканиною, бо ранні й повторні переливання, які різко знижують концентрацію отрути в організмі, все ж не призводять до дезінтоксикації.

Смерть отруєних тварин, якщо їм зробити кровопускання з наступним переливанням крові, настає значно пізніше, ніж в контрольних, — на 5—7 днів. Ця обставина свідчить на користь переливання крові, як одного з додаткових заходів в боротьбі з ботулізмом.

На підставі наших експериментів можна зробити такі висновки:

1. Кров тварин, отруєних токсином *bac. botulinus*, містить в собі значну кількість отрути, що доводиться експериментами переливання крові від отруєних тварин.

2. Переливання крові з попереднім кровопусканням подовжує життя отруєних тварин, як правило, на 5—7 днів і в деякій частині випадків дає видужання.

Переливание крови при экспериментальном отравлении токсином *bac. botulinus*.

А. Э. Перельштейн и А. Г. Караванов.

Хирургическая клиника (зав. — засл. деятель науки, проф. В. Н. Шамов) клинического института (директор — засл. деятель науки, проф. И. И. Файншмидт) Украинского института экспериментальной медицины.

Наличие токсина в крови больных ботулизмом и благотворное действие переливания крови при различного рода интоксикациях дало нам повод испытать метод переливания крови и в случаях ботулизма.

Наши опыты поставлены на 62 собаках, не считая 8 контрольных. Вводился токсин *vac. botulinus A* в дозе 1 куб. см на 1 кг веса под кожу.

Переливание крови производилось без кровопускания, с кровопусканием и повторное. Не получив резко положительных результатов в этих модификациях, мы поставили опыты раннего переливания до проявления интоксикации, но и здесь не достигли положительных данных.

Повидимому, токсин еще до проявления клинических симптомов отравления прочно связывается с нервной тканью, так как ранние и повторные переливания, резко понижающие концентрацию яда в организме, все же не ведут к дезинтоксикации.

Смерть отравленных животных, если им произвести кровопускание с последующим переливанием крови, наступает значительно позже, чем у контрольных (на 5—7 дней). Последнее обстоятельство говорит в пользу переливания крови как одного из дополнительных мероприятий в борьбе с ботулизмом.

Наши опыты позволяют сделать следующие выводы:

1. Кровь животных, отравленных токсином *vac. botulinus*, содержит значительное количество яда, что доказывается переливанием крови от отравленных животных.

2. Переливание крови с предварительным кровопусканием ведет к удлинению жизни отравленных животных, как правило, на 5—7 дней, а в незначительной части дает выживание.

*Transfusion du sang dans l'intoxication expérimentale par la toxine du *vac. botulinus*.*

A. E. Perelstein et A. G. Karavanov.

Clinique chirurgicale (chef — prof. V. N. Chamov) de l'Institut clinique (directeur — prof. I. I. Fainschmidt) de l'Institut de médecine expérimentale.

La présence de la toxine dans le sang des sujets atteints du botulisme et l'effet positif de la transfusion du sang dans différentes intoxications nous ont incité à essayer la méthode de la transfusion du sang dans le cas du botulisme.

Nous avons fait des observations sur 62 chiens d'expérience et 8 chiens de contrôle. Nous leur introduisions sous la peau de la toxine de *B. botulinus A*, à raison de 1 cc. par kilogramme du poids.

Les transfusions du sang isolées ou répétées étaient faites avec saignées préalables, ou sans celles-ci; n'ayant pas obtenu de résultats nettement positifs avec ces modifications, nous avons tenté des transfusions précoces, avant l'apparition des symptômes d'intoxication, de même sans succès.

Il se peut qu'avant l'apparition des symptômes cliniques d'intoxication la toxine se fixe d'une façon stable sur le tissu nerveux, car les transfusions précoces répétées qui font sensiblement baisser la concentration de la toxine dans l'organisme, n'aboutissent pas à la désintoxication.

Les animaux intoxiqués, auxquels on avait fait une transfusion du sang avec saignée préalable, succombent plus tard que les animaux de contrôle (de 5—7 jours). Cette circonstance parle en faveur des transfusions du sang, comme d'un des moyens supplémentaires dans la lutte contre le botulisme.

De nos observations nous pouvons tirer les conclusions suivantes:

1. Le sang des animaux, intoxiqués par le *B. botulinus*, contient une quantité considérable de toxine, ce qui est démontré par des transfusions du sang, emprunté aux animaux intoxiqués.

2. La transfusion du sang, précédée d'une saignée, prolonge la vie des animaux intoxiqués de 5 à 7 jours; dans de rares cas elle assure la survie.

III/244

US
E-40

К-1789
П 262.288

н'

39

Народний Комісаріат Охорони Здоров'я УСРР
Український Інститут Експериментальної Медицини

Експериментальна Медицина

Щомісячний журнал



ВРХОВНИЙ
НАДІСЛАВНИЙ
ІНСТИТУТ
1935

684 м

Переучет
195

Переучет
195

№ 10

Жовтень
October
1936

La médecine
expérimentale

ХАРК.
ЗООЛОГІЧ. БІОЛОГІЧ.
ІНСТИТУТ
Інв. № 2537

Держмедбидав