

ცალკე ამონაბეჭდი
Отдельный оттиск

საქართველოს სსრ
ბუნებისმეტყველების აკადემიის

გ მ ა ე ბ ე



СООБЩЕНИЯ

АКАДЕМИИ НАУК
ГРУЗИНСКОЙ ССР



BULLETIN

OF THE ACADEMY OF SCIENCES
OF THE GEORGIAN SSR

ტომი 56 TOM

№ 3

წიგნების 1969 DEKABR

თბილისი * TBILISI * TBILISI

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

В. Д. КИКНАДЗЕ, Е. М. СЕМЕНСКАЯ, Ш. Р. ТОПУРИЯ,
В. С. МАГЛАКЕЛИДЗЕ, Ш. В. ЭГНАТАШВИЛИ, А. Б. АДАМИЯ,
М. С. ПАНЦХАВА

К ВОПРОСУ АУТОИММУНОТЕРАПИИ У ЛЕЙКОЗНЫХ
БОЛЬНЫХ

(Представлено академиком К. Д. Эристави 23.6.1969)

Случаи спонтанных ремиссий при остром лейкозе протяженностью от нескольких недель до нескольких лет, вплоть до «самоизвлечения», при наличии 10—15 лет практического здоровья позволяют думать об обратимости процесса. Испытание все большего числа химических веществ, приводящих к гибели лейкозные клетки, требует добавочного применения каких-то биологических факторов, необходимых для восстановления нарушенных процессов кроветворения. Перед медицинскими работниками поставлена задача изучения защитных свойств организма, обуславливающих феномен ремиссии с устранением рецидивов заболевания и тем самым приводящих к исцелению организма в целом.

Появляются новые сообщения, правда пока одиночные, о длительных ремиссиях при остром лейкозе (5—10—15 лет), наступающих то под влиянием длительного комбинированного лечения, то после гнойно-воспалительных процессов, приводящих к «выздоровлению». Случаи, описанные Глозом [1], Н. А. Чарноцкой [2], Г. Бернардом [3], А. Г. Пинусом [4], И. А. Кассирским [5], являются доказательством реальной возможности самоизлечения, реже действия терапевтических мероприятий. Недаром И. А. Кассирский призывает к занятию более оптимистических позиций в решении проблем лечения лейкозов.

Цитостатические, антиметаболитные средства небезопасны для здоровых клеток организма. Ярким доказательством являются осложнения со стороны слизистой рта, желудочно-кишечного тракта, печени, аплазия костного мозга, наступающие в период лечения. Вещества, подавляющие развитие лейкозной клетки, в определенной дозе могут сами стать лейкозогенными. При доброкачественно протекающих формах хронического лимфолейкоза продолжительность жизни тем дольше, чем позже начинается применение цитостатических средств. С другой стороны, имеется индивидуальная реакция при антиметаболитном лечении — при одной и той же дозировке одни больные переходят в ремиссию, у других процесс обостряется.

По образному выражению И. А. Кассирского, лечение лейкозов по принципу «прополки клеточного сорняка» следует проводить весьма

осторожно, чтобы не задеть полноценных клеток и не вызвать обострения процесса.

В практике нашего института неоднократно гнойный аппендицит, чаще нагноения на месте инъекции приводили к временной нормализации состава периферической крови, причем не только при лимфатической форме острого лейкоза.

По данным Ц. С. Макалатия с соавторами, длительно проводимое общеукрепляющее лечение при хроническом лимфолейкозе дает несомненно лучшие результаты, чем раннее применение цитостатических средств.

Все это говорит о необходимости поднятия у больных защитных сил организма, изучения иммунобиологических особенностей заболевшего лейкозом организма, помимо гормональных, цитостатических и антиметаболитных средств, в надежде на получение более длительных ремиссий, возможно, излечение в большем количестве случаев, чем мы имеем на сегодняшний день.

К. Д. Эристави и В. С. Маглакелидзе [6] показали, что перевитые после консервации в растворе камелина (В. С. Маглакелидзе) экспериментальные опухоли вначале сохраняют обычный темп роста, но затем, как правило, подвергаются обратному развитию и полностью рассасываются. После рассасывания обработанной препаратом опухолевой ткани повторная перевивка опухолей того же штамма ведет чаще всего к регрессии новообразований. Все это и определило наши поиски комбинированного лечения лейкозов с добавлением аутоиммунной терапии.

На первом этапе, по предложению В. С. Маглакелидзе, нами испытывалось введение в организм больного собственной крови, взятой из вены в количестве 20 мл и консервированной на 3% цитрате с добавлением камелина. Консервация продолжалась 48 часов, после чего активированная камелином кровь вводилась в мышцы ягодичной области того же больного в количестве 5 мл. Инъекции в количестве 3—4 на курс проводились через 1—2 дня. Курс лечения повторялся через 20—25 дней. В отдельных случаях проведено от одного до девяти курсов лечения.

Введение в мышцы позволяло субстрату консервированной в камелине крови попадать непосредственно в лимфатическую систему — седалище иммунных реакций. Аутоиммунотерапия рассматривалась нами как метод «слабого раздражения». Наблюдения проводились как в условиях стационара, так и в поликлинике, у части больных на протяжении от 1 до 3 лет, некоторые больные находились под наблюдением 5 лет.

В данном сообщении показаны результаты наблюдений над 30 больными, из них: с острым лейкозом — 11, с хроническим миелозом — восемь, с хроническим лимфолейкозом — девять, с миеломатозом — один, с миелофиброзом — один.

При остром лейкозе аутоиммунотерапию проводили больным, у которых обычная комплексная терапия (смена антиметаболитных средств, гормонов, гемотерапия, витаминизация) к ремиссии не приводила. Аутоиммунотерапия кровью или костно-мозговой эмульсией, взятыми у больных в разгаре заболевания, в комбинации с обычным комбинированным лечением только в двух случаях привела к ремиссии, в одном случае было получено клиническое улучшение.

Добавление аутоиммунотерапии, введение в одном случае собственной костномозговой эмульсии, законсервированной как кровь, в девяти — периферической крови и в одном — плазмы, взятой у больного в состоянии ремиссии, привели лишь в трех случаях к ремиссии различной продолжительности, в одном к клиническому улучшению. Надо думать, что намеченное проведение аутоиммунотерапии одновременно с комплексным лечением даст лучшие результаты, чем после того, как обычная комбинированная терапия результатов не дает.

У восьми больных с хроническим миелолейкозом (трое мужчин и пять женщин в возрасте 23—46 лет) аутоиммунотерапия проводилась как в условиях стационара, так и в поликлинике. При наличии бластного криза в условиях стационара улучшения не произошло (три случая), а в условиях поликлиники (пять случаев) получилась возможность продления компенсированного состояния на протяжении 3—5 лет, тогда как обычная поддерживающая терапия, проводимая у 51 больного за те же годы, дала длительные ремиссии в 21,5% случаев.

Характерно, что после проведения от двух до восьми курсов аутоиммунотерапии исчезала увеличенная до того селезенка и значительно улучшалось общее состояние. У больной Д., 61 г., и в условиях стационара один курс на фоне антиметаболитного лечения дал улучшение.

В группе больных с лимфолейкозом (шесть мужчин и три женщины в возрасте 53—76 лет) получены наилучшие результаты, опять-таки не в стадии, близкой к терминальному состоянию в условиях стационара, а в поликлинических условиях, где у пяти больных на протяжении 3 лет сохранилось вполне компенсированное состояние как в сочетании с поддерживающей терапией цитостатическими средствами, так и без нее, что позволяет отдалить сроки применения последних.

В условиях стационара при применении от одного до шести курсов трое больных умерли, у одного особого улучшения не отмечалось. Среди остальных поликлинических больных трое сохранили хорошее состояние, у двух оно длительно сохранилось удовлетворительным. Число курсов аутоиммунотерапии было от двух до девяти.

Несмотря на проведение у всех больных 368 инъекций, ни в одном случае не было получено нагноения, по-видимому, камелин не только является активатором защитных свойств клеток, но и сильным антисептическим, антианафилактогенным средством.

Что касается одного случая миеломатоза и одного случая фибромиелоза, то, пока не наберется большое число случаев, никаких заключений сделать нельзя.

Аутоиммунотерапию в условиях стационара целесообразно проводить одновременно с применяемым в настоящее время комбинированным лечением цитостатическими, антиметаболитными средствами, а также стероидными препаратами. В поликлинических условиях данный метод следует применять как поддерживающую терапию.

Институт гематологии и переливания крови
им. акад. Г. М. Мухадзе

(Поступило 27.6.1969)

ექსპერიმენტული მედიცინა

მ. კიკნაძე, ე. სემენსკაია, შ. თოფურია, ვ. მაგლაკელიძე,
შ. ეგნატაშვილი, ა. ადამია, მ. ფანცხავა

აუტოიმუნოემოთერაპიის საკითხისათვის ლეიკოზური
დაავადებების დროს
რეზიუმე

სხვადასხვა ფორმის ლეიკოზით დაავადებულ 30 ავადმყოფს ჩატარდა მკურნალობა აუტოიმუნოემოთერაპიასთან კომბინაციაში პრეპარატ კამელინთან ერთად კარგი შედეგით. ამ მიზნით გამოყენებულა ავადმყოფის სისხლი პრეპარატ კამელინში კონსერვირებული.

დადგენილია, რომ კამელინი არა მარტო უჯრედის დაცვითი ძალების აქტივატორია, არამედ იგი მძლავრი ანტიბაქტერიული და ანტინაფილაქსოგენური თვისებების მატარებელიცაა.

EXPERIMENTAL MEDICINE

V. D. KIKNADZE, E. M. SEMENSKAYA, Sh. R. TOPURIA, V. S. MAGLAKELIDZE,
Sh. V. EGNATASHVILI, A. B. ADAMIA, M. S. PANTSKHAVA

ON THE AUTOIMMUNOHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH
LEUCOSIS DISEASES

Summary

Patients with leucosis diseases have been subjected to combined treatment, with an adjuvant autoimmunization therapy. The autoimmunochemotherapy was administered to 30 patients with leucosis disease of various forms. The patients' blood preserved in the Cameline preparation served as the material.

The positive biological properties of the preparation of Cameline were observed when it was applied with a view to preserving the patient's blood for immunization. Presumably, Cameline is not only an activator of the protective power of the cell but is a strong antiseptic agent as well.

ლიტერატურა — ЛИТЕРАТУРА — REFERENCES

1. W. Gloor. Münch. med. Wschr., Bd. 47, 1930, 1096.
2. Н. И. Чарноцкая, Н. Н. Назарьева. Арх. пат., 1954, в. 2, с. 31.
3. G. Bernard, P. Graber, M. Seligmann *et al.* Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, v. 70, 1954, 1169.
4. А. Г. Пинус. Проблемы гематологии, № 8, 1968, 55.
5. И. А. Кассирский. Наука о крови. М., 1968.
6. К. Д. Эристави, В. С. Магლაкелидзе. Сообщения АН ГССР, т. 51, № 2, 1968, 489—494.

Translation

Experimental Medicine

V.D. Kiknadze, E.M. Semenskaya, Sh.R. Topuria, V.S. Maghlakelidze, Sh.V. Egnatashvili, A.B. Adamia, M.S. Pantskhava

ON THE AUTOIMMUNOHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH LEUCOSIS DISEASES

(Presented by the Academician K.D. Eristavi on 23.6.1969)

Cases of spontaneous remission at acute leukemia with the duration from several weeks to several years, right up to the "self-recovery", involving 10-15 years of practical health allows to think about reversibility of the process. Testing the increasing number of chemical substances, bringing to leukemia cell death, requires additional application of certain biological factors, necessary for recovery of the disturbed processes of hematosi. Medical workers are facing the problem of investigation of host defenses conditioning the phenomenon of remission with elimination of the disease relapses and, thus, leading to recovery of the organism on the whole.

There appear new messages, true isolated yet, about long remissions at acute leukemia (5-10-15 years), coming either under the effect of long combined treatment, or after pyoinflammatory processes leading to "recovery". The cases described by Glöz [1], N.A. Charnotskaya [2], G. Bernard [3], A.G. Pinus [4], I.A. Kassirskij [5], testify for the real possibility of self-recovery, more rare than the action of therapeutic measures. Not without reason I.A. Kassirskij calls upon occupation of more optimistic position in overcoming the problem of leukemia treatment.

Cytostatic, antimetabolite drugs are not safe for healthy cells of the organism. The clear evidence are the following complications of tunica mucosa of mouth, gastrointestinal tract, liver, bone marrow aplasia during the treatment. Substances suppressing development of the leukemia cell, in a definite doze may themselves become leukogenic. During non-malignant forms of chronic lymphatic leukemia, the life span is the more long, the later is begun application of cytostatic drugs. On the other side, there is an individual reaction at antimetabolite treatment – with one and the same dosage some patients pass on to remission, with the other the process becomes acute.

According to the figurative colloquialism of I.A. Kassirskij, treatment of leukemia under the principle "weeding of cell weeds" should be carried out very carefully, not to touch valid cells and not to cause exacerbation of the process.

In the practice of our Institute quite often purulent appendicitis, more often than suppuration in the place of injection led to temporary normalization of the peripheral blood composition, at that not only during lymphatic form of the acute leukemia.

According to the data of Ts.S. Makalatia with the co-authors, long restorative treatment during chronic lymphatic leukemia gives doubtless best results, than early application of cytostatic drugs.

All these speak about necessity of increasing in patients host defenses, studying immunobiological peculiarities of organism of the patients with leukemia disease, apart from hormone, cytostatic and antimetabolite drugs, hoping to receive longer remissions, recovery in most cases is possible, than we have at present.

K.D. Eristavi and V.S. Maghlakelidze [6] showed that repeatedly inoculated after preservation in the Camelyn solution (V.S. Maghlakelidze), the experimental tumors in the beginning preserve the usual rate of growth, but after, as a rule, are subjected to involution and resorpt fully. After resorption tumor tissue processed with the preparation,

repeated inoculation of the same strain tumor leads mostly to the regression of neoplasm. All these defined our search for combined treatment of leukemia complemented with autoimmune therapy.

On the first stage, at the suggestion of V.S. Maghlakelidze, we tested introduction to the organism of a patient of the own blood taken from vein in the quantity of 20 ml and preserved on 3% citrate with adding of Camelyn. Preservation continued during 48 hours, afterwards activated with Camelyn blood was introduced in the muscles of gluteal region of the same patient in the quantity of 5 ml. Injections in the quantity of 3-4 per course were carried out after 1-2 days. The treatment course was repeated after 20-25 days. In separate cases from one to nine courses of treatment were performed.

Introduction in the muscles enabled the substrate of preserved in Camelyn blood appear directly in the lymphatic system – the seat of immune reactions. Autoimmune therapy was considered by us as a method of "weak irritation". Observations were carried out in conditions of hospital, as well as in out-patient's clinic, during from 1 to 3 years with some patients, other patients were monitoring during 5 years.

In this message are shown the results of monitoring of 30 patients, amongst: with acute leukemia – 11, with chronic myelosis – 8, with chronic lymphatic leukemia – nine, with myelomatosis – one, with myelofibrosis – one.

At acute leukemia, autoimmune therapy was administered to patients, for which the ordinary complex therapy (alternation of antimetabolite drugs, hormones, hemotherapy, vitaminization) did not lead to remission. Autoimmune therapy with blood or marrowy emulsion, taken from patients at the height of disease, in combination with an ordinary combined treatment only in two cases gave the remission, in one case clinical improvement was obtained.

Adding of autoimmune therapy, introduction in one case of the own marrowy emulsion, preserved as blood, in nine – of peripheral blood and in one – of plasma, taken from the patient in remission condition, gave in three cases the remission of different duration, in one the clinical improvement. We may suppose, that autoimmune therapy together with the complex treatment will give better results, than the ordinary combined therapy.

To eight patients with chronic myeloleukemia (three men and five women in the age 23-46 years) autoimmune therapy was administered in conditions of hospital and out-patients' clinic. In the presence of the blast crisis in conditions of hospital improvement was not observed (three cases), and in conditions of the out-patients' clinic, and in the cases of the out-patients' clinic (five cases) it was possible to prolong compensation condition during 3-5 years, when the ordinary supportive therapy of the 51 patients during the same years, gave long remission in 21,5% of cases.

It is typical that after from two to eight courses of autoimmune therapy the enlarged spleen disappeared and general condition improved significantly. Patient D., 61 years old, in conditions of hospital one course on the background anitmetabolite treatment gave improvement.

In the group of patients with lymphatic leukemia disease (six men and three women in the age 53-57 years) were obtained the best results, again not in the stage close to terminal condition in conditions of hospital, but in conditions of out-patients' clinic, where five patients during 3 years preserved compensated condition in combination with supportive therapy applying cytotatci drugs, as well as without it, enabling to postpone the terms of application of the latter.

In conditions of hospital at application from one to six courses three patients died, one showed no improvement. Among the others out-patient's clinic patients – three preserved good condition, two preserved a satisfactory condition during a long time. Number of courses of autoimmune therapy were from two to nine.

In spite 368 injections introduced to patients there were no suppuration, apparently, Camelyn is not only an activator of protective attributes of cells, but a strong antiseptic, antianaphylactic agent.

As to one case of myelomatosis and one case of lymphomyelosis, while big number of cases are not collected, we cannot make any conclusions.

Autoimmune therapy in conditions of hospital is expedient to carry out together with applied at present combined treatment with cytostatic, antimetabolite drugs, as well as steroid preparations. In out-patients' clinic conditions the given method should be applied as a supportive therapy.

Academician A. Mukhadze Institute of Hematology and Blood Transfusion

V.D. Kiknadze, E.M. Semenskaya, Sh.R. Topuria, V.S. Maghlakelidze, Sh.V. Egnatashvili, A.B. Adamia, M.S. Pantskhava

ON THE AUTOIMMUNOHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH LEUCOSIS DISEASES

Summary

Patients with leucosis disease have been subjected to combined treatment, with an adjuvant autoimmunization therapy. The autoimmunohemotherapy was administered to 30 patients with leucosis disease of various forms. The patients' blood preserved in the Camelyn preparation served as the material.

The positive biological properties of the preparation Camelyn were observed when it was applied with a view to preserving the patient's blood for immunization. Presumably, Camelyn is not only an activator of the protective attribute of the cell, but is a strong antiseptic agent as well.

References:

- 1.W. Gloor. Munch. med. Wschr., Bd 4, 1930, 1096
2. N.I.Charnotskaia, N.N.Nazareva. Arch. pat., 1954, #2, p.31 (in Russian)
- 3.G.Bernard, P.Grabar, M.S. Ligmann et al. Bull. Soc. M.d. Hop Paris, v.70, 1954, 1169.
4. A.G. Pinus. Problems of Gematology, #8, 1968, 55.(in Russian)
- 5.I.A.Kassirski, Science about Blood, M., 1968. (in Russian)
- 6.K.D.Eristavi, B.C. Maglakelidze. Proceeding of AS GSR. v.51, #2, 1968, 489-494 (in Georgian)