

## ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДАЛАРГИНА С НАТРОФИНОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Демидов В.М., Торбинский А.А., Циповяз С.В., Климентьев И.Н., Марков  
ский государственный медицинский университет В.О.

Одной из самых актуальных проблем медицины являются острые заболевания брюшной полости. Среди них особое место занимает острый панкреатит. Проведение научных исследований показало, что помимо основных регуляторов поджелудочной железы - гастро-интестинальных гормонов, значительное влияние на ее деятельность могут иметь опиоидные пептиды. Энкефалины и эндорфины являются регуляторами стресс-лимитирующей системы, обладают выраженным влиянием и на висцеральные системы. Учитывая вышеизложенное, неизученными остаются вопросы взаимосвязи и взаимоотношения нейрогормональных регуляторных систем в патогенезе острого панкреатита. Существующие в настоящее время методы профилактики и лечения острого панкреатита ингибиторами протеаз и цитостатиками не полностью удовлетворяют запросам клиники либо в силу узкой направленности действия, либо в силу побочных эффектов. Новым

направлением на пути фармакологической коррекции этой патологии явилось появление препаратов регуляторных пептидов, синтетического аналога энкефалинов - даларгина. Обладая полиорганным спектром действия и примененный в качестве лечебного средства при остром послеоперационном панкреатите, он показал большую эффективность в сравнении с имеющимися в сегодняшнем арсенале ингибиторами протеаз и цитостатиками.

Раннее профилактическое применение даларгина после операции с повышенным риском возникновения острого послеоперационного панкреатита позволяет существенно (в 4,16 и 2,4 раза по сравнению с введением ингибиторов ферментов и фторурацила соответственно) снизить частоту развития этого осложнения. Однако кратковременность действия даларгина (1-2 часа) заставляет осуществлять дозированное непрерывное парентеральное введение препарата. Это послужило основанием к изучению воз-



возможности сочетанного применения даларгина и натрофина, которые обладают способностью предупредить разрушение экзогенных энкефалинов за счет торможения энзимов их деградации (карбоксипептидазы А и лейцин-аминопептидазы).

Нами проведены экспериментальные исследования на 300 адаптированных по весу (150-200 г) белых крысах-самцах линии Vistar, у которых вызывался острый панкреатит путем дозированного сдавливания поджелудочной железы под эфирным наркозом. Крысы декапитировали под наркозом через 24, 72, 120 часов после воспроизведения панкреатита. Животные были разделены на группы:

- 1) контрольная группа;
- 2) с экспериментальным травматическим панкреатитом в различные сроки заболевания;
- 3) с экспериментальным травматическим панкреатитом, получившие даларгин в дозе 50 мкг/кг;
- 4) получившая даларгин в дозе 50 мкг/кг с натрофином в дозе 300 мкг/кг.

Процессы, происходившие в поджелудочной железе, верифицировались гистологически.

Наибольшее повышение концентрации АКТГ и кортизола, снижение уровня секреции опиоидных пептидов у животных с острым панкреатитом и не получивших лечение, отмечалось в течение первых трех суток заболевания, когда уровень АКТГ возрос на 130,4%, а кортизола - на 82,2% по сравнению со здоровыми животными ( $P < 0,01$ ). Уровень секреции эндорфинов снизился по сравнению с контролем на 42,3%, а энкефалинов - на 27,6%.

У заболевших животных, леченных даларгином, к тому же времени уровень секреции АКТГ повысился только на 71%, у получивших сочетание даларгина и натрофина увеличение уровня АКТГ составило 55%.

Сходные, но менее резко выраженные показатели получены при анализе динамики секреции кортизола у леченных животных. У группы животных, получивших даларгин, подъем секреции кортизола составил 39%, у получивших сочетание даларгина и натрофина подъем достиг лишь 28%.

Следует отметить, что в процентном отношении введение изучаемых веществ значительно способствовало поддержанию уровня опиоидных пептидов в крови, однако в связи с большим размахом цифровых колебаний это статистически недостоверно, и можно говорить лишь о выраженной тенденции к поддержанию уровней опиоидных пептидов в крови под действием изучаемых веществ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гринберг Г.Р. // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. - М., Медицина, 1989. - С. 123-124.
2. Лупальцев В.И., Бондаренко В.А., Лупальцев И.В. // Анналы хирургической гепатологии. - МАИК "Наука", 1996. - Т. 1. - С. 154-155.
3. Ивашко И.О. // Терапевтический архив. - 1992. - Т.64.-№ 12.- С. 8-10.

Таким образом, введение препаратов - корректоров нейропептидов проявило определенный защитный эффект. С третьих суток опыта происходит нормализация уровней гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы и обозначился процесс восстановления уровня пептидов.

О результатах применения корректоров нейропептидов свидетельствует и выживаемость экспериментальных животных. Если минимальная выживаемость (33,34%) отмечается в контрольной группе, то в группе животных, получивших сочетанное применение даларгина и натрофина, выжило 75% животных.

С целью выяснения характера и верификации патологических процессов, протекающих в поджелудочной железе экспериментальных животных при остром панкреатите, проведены гистологические исследования последней, которые показали, что предварительное введение даларгина с натрофином значительно уменьшает объем и выраженность деструктивных процессов в поджелудочной железе, подвергнутой дозированному сдавлению. Альтернативные процессы представлены в основном не некрозом, а гемодинамическими расстройствами и дистрофией ацинарных клеток. Единичные участки некроза, благодаря предварительному введению даларгина с натрофином, подвергаются быстрой организации, в некоторых случаях липоматозу. Усиливается активность железистой системы, морфологическим свидетельством чего является формирование в поджелудочной железе лимфоидных фолликулов со светлыми центрами размножения, содержащими плазматические клетки, которые вырабатывают иммуноглобулины.

Таким образом, полученные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что даларгин в сочетании с натрофином оказывает выраженное протекторное действие при травматическом панкреатите. Основными механизмами такого эффекта являются нормализация показателей гипофизарно-надпочечниковой и опиоидной систем, повышение уровня эндорфинов и энкефалинов в крови. Это оказывает адаптогенное и анти-стрессорное действие, ведет к мобилизации защитных механизмов и повышает общую резистентность организма к травме. Установленные протекторные свойства сочетанного применения даларгина с натрофином являются основанием к рекомендации по их клиническому применению.



## РЕЗЮМЕ

**Обґрунтування застосування даларгіну з натрофіном в комплексному лікуванні гострого панкреатиту****Демидов В.М., Торбинський А.А., Ціпов'яз С.В., Климент'єв І.Н., Марков В.О.**

Отримані результати експериментальних досліджень свідчать, що даларгін в поєднанні з натрофіном виявляють виражену протекторну дію при травматичному панкреатиті. Встановлені протекторні властивості поєданого застосування даларгіна з натрофіном послужили основою для рекомендації до їх клінічного застосування.

## SUMMARY

**The substantiation of the use of dalargin with natrophyn in a complex treatment of acute pancreatitis****V.M. Demidov, A.A. Torbinsky, S.B. Tsipiviaz, I.N. Klimentyev, V.O. Markov**

The results of the experimental investigations showed that dalargin combined with natrophyn have pronounced protector effect in traumatic pancreatitis. Established protector properties of combined application of these preparations served the basis for the recommendation of them to clinical use.