ԲՆԱԿԱՆ ԻՄՈՒՆԻՏԵՏԻ ԲՋՋԱՀՈՒՄՈՐԱԼ ՄԻ ՔԱՆԻ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՏԵՏՐԱՑԻԿԼԻՆԻ ԵՎ ՍՈՒԼՖԱԴԻՄԵԶԻՆԻ ՋԱՏ-ՋԱՏ ԵՎ ՋՈՒԳՈՐԴՎԱԾ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ

Փորձերով հաստատված է, որ տետրացիկլինը 20 հազ. Ա/կգ դոզայով և սուլֆադիմեզինը 10 մգ/կգ և հատկապես 20 մգ/կգ դոզաներով խթանում են ճագարի ռետիկուլո-էնդոթելային համակարգի (ՌԷՀ) բջիջների ֆագոակտիվությունը։ Սուլֆադիմեզինի մեծ (40 մգ/կգ) դոզայի խթանիչ ազդեցությունը հավաստի չէ։ Ըստ որում խթանման երևույթը առավել ուժեղ արտահայտվում է տետրացիկլինի նույն դոզան սուլֆադիմեզինի 20 մգ/կգ դոզայի հետ զուգորդված գործածման դեպքում։

Պրեպարատները զատ-զատ խթանում են նաև լիզոցիմի և կոմպլեմենտի սինթեզման պրոցեսը, այն տարբերությամբ միայն, որ սուլֆադիմեզինի մեծ (40 մգ/կգ) դոզան ընկճում է կոմպլեմենտոգոյացման պրոցեսը։ Պրեպարատները զուգորդված գործածելիս կոմպլեմենտոգոյացման խթանումը դրսևորվում է ավելի շուտ։

S. Sh. SAKANIAN, M. M. PAVLENKO, Ye. A. CRIGORIAN, T. G. MELKONIAN

CHANGES OF SOME CELLURAL-HUMORAL INDICES OF NATURAL IMMUNITY IN SEPARATE AND COMBINED EFFECTS OF TETRACYCLINE AND SULFADIMIDINE

The stimulating effect of tetracycline and sulfadimidine on the phagoactivity of the cells of the reticuloendothelial system and on the biosynthesis of lysozymes of the blood compliment is revealed. In case of their combined application the stimulating effect is more expressed. The clinical aprobation of the therapeutic efficiency of the combined use of these preparations is recommended.

УДК 616.37—002

В. В. ЛАПТЕВ, Г. А. ПИВАЗЯН

КАТЕТЕРНАЯ (ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ) ТЕРАПИЯ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

Изучено влияние локального введения 5-фторурацила на ткань поджелудочной железы в норме и при деструктивном панкреатите. Определена предельно допустимая доза цитостатика для регионарного использования и дана клиническая оценка терапии деструктивного панкреатита 5-фторурацилом.

Проблема лечения деструктивного панкреатита остается в центре внимания современных хирургов. Одним из перспективных методов лечения панкреатита является селективная эндоваскулярная инфузия, а применение в составе инфузата лечебных препаратов, прерывающих развитие панкреатита и способствующих обратному развитию патоло-

гического процесса в железе, чрезвычайно важно. Такими свойствами обладают цитостатики [2, 3, 5].

Интерес к производным пиримидина (5-фторурацил, фторафур) при остром панкреатите возник в связи с тем, что эти препараты, накапливаясь в поджелудочной железе, угнетают биосинтез белка [1, 6] и являются наиболее эффективными ингибиторами поджелудочного протеинового синтеза. В свою очередь, угнетение белково-синтезирующей функции клеток поджелудочной железы приводит к блоку продукции протеолитических ферментов. Практическая важность этого вопроса очевидна, поскольку целесообразнее угнетать секрецию панкреатических ферментов, чем инактивировать их в крови.

Однако весьма существенным недостатком внутривенного введения 5-фторурацила является то, что лечебный эффект достигается применением высоких доз [4], которые могут вызвать токсическое поражение паренхиматозных органов.

Материал и методы исследования

Острые и хронические опыты проведены на 67 собаках массой от 6 до 26 *кг*. Задача первой серии экспериментов (8 собак) состояла в отработке модели деструктивного панкреатита. Исследования по изучению закономерностей распределения 5-фторурацила в поджелудочной железе в норме и при панкреонекрозе выполнены во второй серии (20 собак). В третьей серии экспериментов для определения предельно переносимой дозы на 12 собаках изучено влияние различных доз 5-фторурацила (15; 10; 5 *мг/кг)* на поджелудочную железу и другие внутренние органы. Влияние 5-фторурацила на спонтанную панкреатическую секрецию было исследовано в четвертой серии (4 собаки). В пятой серии животным с экспериментальным панкреатитом проводилось лечение 5-фторурацилом, из них 17—регионарно внутриартериально и 6—внутривенно. Внутриартериальную химиотерапию осуществляли путем катетеризации чревного ствола через селезеночную артерию.

Экспериментальный панкреатит воспроизводили путем введения в Вирсунгов проток смеси желчи с трипсином, инкубированной в термостате при 37°С из расчета 0,25 *мл* на 1 *кг* массы животного. Панкреатический проток перевязывали кетгутом.

Радиоактивность биопсированных органов определялась с помощью сцинтилляционного счетчика SL-4200 после предварительного сжигания образцов внутренних органов в приборе для беззольного сжигания (фирма «Intertechnique»). 5-фторурацил, меченный тритием (5-фторурацил ^{3}H), вводился в дозе 30 *мккюри* на 1 *кг* массы животного. Животных забивали через 15 *мин* после введения препарата воздушной эмболией. Местнотоксическое действие 5-фторурацила оценивалось по макро- и микроскопическому изменению поджелудочной железы и других органов.

Животных забивали на 5, 10, 15, 30, 60-е сутки. Критерием оценки эффективности проводимого лечения служили: клинические данные (поведение, летальность), панкреатические ферменты крови в динамике заболевания, морфологический контроль железы, распространенность процесса в брюшной полости.

Результаты и обсуждение

Все животные первой серии погибли в 1-е сутки заболевания. Модель деструктивного панкреатита характеризовалась развитием яркой клинической картины заболевания с некротическим процессом в железе и высокой активностью панкреатических ферментов в крови.

Распределение 5-фторурацила, меченного тритием, в поджелудочной железе у собак второй серии позволило обнаружить наиболее рациональный путь его введения. Оказалось, что максимальная концентрация препарата в интактной железе создается при внутриартериальном способе введения. Насыщение 5-фторурацилом ^3H нормальной поджелудочной железы оказалось в 16 раз выше по сравнению с внутривенным его применением. Кроме того, включение радиоактивной метки в железе во много раз выше, чем в других внутренних органах. Инъекция препарата в чревный ствол позволяет создать преимущественное его накопление в головке и теле железы, меньше всего накапливается 5-фторурацила ^3H в хвосте. Перенос точки введения с чревного ствола в поджелудочно-двенадцатиперстную артерию увеличивает концентрацию 5-фторурацила в головке железы в 1,6 раза. Внутривенное введение 5-фторурацила ^3H приводит к максимальному накоплению его в печени и легких (в 12 раз больше, чем в поджелудочной железе).

При экспериментальном панкреатите также определяется существенная разница включения радиоактивной метки в поджелудочной железе в зависимости от способа внутрисосудистого введения. Так, при внутриартериальном введении накопление 5-фторурацила в железе при панкреатите в 13 раз меньше, чем в интактной железе. Однако при регионарном введении в тех же условиях концентрация изотопа в железе в 16 раз выше по сравнению с той, которая создается при инъекции его в бедренную вену. Снижение накопления 5-фторурацила ^3H при панкреонекрозе в железе мы склонны объяснять нарушением местного кровообращения за счет тромбоза сосудов, отека и некроза ткани железы.

Исследование влияния локального введения 5-фторурацила на железу показало, что глубина морфологических изменений внутренних органов зависит от величины ударной дозы химиопрепарата. Терапевтическая доза для лечения опухолей (внутривенно 15 *мг/кг*) при внутриартериальном введении является непереносимой и приводит к гибели животных из-за возникновения у них патоморфологических изменений тканей внутренних органов. Это также свидетельствует о высоком местном накоплении 5-фторурацила при введении его в чревный ствол. В печени этих животных отмечалась зернистая дистрофия, вакуолизация и набухание гепатоцитов, в поджелудочной железе—некробиотические изменения панкреатических клеток, в селезенке—некроз и атрофия фолликулов.

5-фторурацил в дозе 10 *мг/кг* при внутриартериальной инъекции обладает слабым местнотоксическим действием и вызывает минимальную общетоксическую реакцию. Длительное введение в чревный ствол 5-фторурацила в суммарной дозе 5 *мг/кг* не вызывало структурных из-

менений ткани поджелудочной железы, селезенки, печени и почек. Следовательно, эта доза является оптимальной.

В третьей серии экспериментов с целью патогенетического обоснования было изучено влияние внутриартериального введения 5-фторурацила в дозе 5 *мг/кг* на функциональное состояние поджелудочной железы. Панкреатическая секреция до введения цитостатика составляла 2,8±0,6 *мл* за 90 *мин*, после введения за то же время—0,25±0,09 *мл*. Снижение объема спонтанного панкреатического секрета на 90% указывает на выраженное угнетение 5-фторурацилом внешнесекреторной функции клеток поджелудочной железы.

Испытание лечебного действия 5-фторурацила в рассчитанной дозе (5 *мг/кг*) проведено на животных пятой серии. Цитостатик вводился в чревный ствол через два часа после воспроизведения панкреатита, когда при гистологическом исследовании определялся деструктивный панкреатит. Дополнительной терапии животные не получали. Из 17 подопытных животных с деструктивным панкреатитом, леченных регионарно 5-фторурацилом, погибли 5 (29%) на вторые—четвертые сутки заболевания. Остальные животные были забиты для гистологического контроля поджелудочной железы. Наилучшие результаты лечения получены в группах животных, которым лекарственное вещество вводили в течение двух или трех дней. Нами наблюдался быстрый клинический эффект купирования процесса активации панкреатических ферментов, что косвенно свидетельствовало об угнетении образования энзимов в экзокринных клетках железы. На 2-е сутки эксперимента резко снижалась амилаза крови с 590±96 до 328±59 ед./*мл* ($P<0;05$). Трипсин достигал исходного уровня на 2-е сутки. Уровень ингибитора трипсина был выше нормы в течение первых трех суток и лишь на 10-й день приближался к исходному значению.

Снижение уровня липазы до нормы через несколько часов после введения 5-фторурацила мы связываем также и с ингибирующим свойством α-фторуксусной кислоты, образующейся при расщеплении 5-фторурацила. Макро- и микроскопические изменения в железе свидетельствовали о прерывании некротического процесса в железе, его ограничении и признаках обратного развития. Спустя 2 месяца в поджелудочной железе при гистологическом исследовании выявлен умеренный склероз ткани. Внутриартериальная регионарная терапия оказалась эффективнее внутривенной. Летальность при внутривенном применении 5-фторурацила составила 50%. Эти животные погибали на 1—2-е сутки эксперимента. У выживших животных на 3—4 дня позже наступало клиническое улучшение состояния и нормализация уровня панкреатических ферментов. Микроскопические повреждения поджелудочной железы были значительно выраженнее и в отдельных случаях приближались к изменениям железы собак контрольной группы.

В клинике внутриартериально регионарно 5-фторурацил применен у 100 больных с деструктивным панкреатитом. Среди этих больных были 51 женщина и 49 мужчин в возрасте от 20 до 82 лет. Диагноз заболевания основывался на клинических, лабораторных и инструмен-

тальных методах исследования, включая эхо-локацию и лапароскопию. У 73 больных диагностирован жировой панкреонекроз, у 27—геморрагический панкреатит.

Введение цитостатика в дозе 5 *мг/кг* проводилось в реанимационном отделении путем катетеризации чревного ствола по Сельдингеру-Эдману. Регионарную терапию 5-фторурацилом осуществляли одномоментно, фракционно. Продолжительность лечения зависела от его эффективности, которая контролировалась анализом клинических данных, исследованием ферментов крови и мочи, эхографией и в некоторых случаях ангиографией поджелудочной железы. Средняя суточная доза 5-фторурацила составила 350 *мг*.

Состояние больных при поступлении и до начала лечения 5-фторурацилом было тяжелым, отмечалась высокая ферментемия. Анализ клинических данных показал, что после однократного введения цитостатика общее состояние улучшалось. Уменьшение болей в животе через 4—5 часов после лечения цитостатиками наблюдалось у 86% больных. Положительные сдвиги отмечены и в лабораторных показателях. Ферменты крови (амилаза, трипсин и его ингибитор) нормализовались к 3-му дню лечения. Показатели липазы крови, как и в эксперименте, нормализовались спустя несколько часов с момента лечения. Компоненты кининовой системы крови приближались к уровню контрольной группы на 10-й день, за исключением ингибитора калликреина. Это свидетельствует о том, что равновесие в кининовой системе наступает гораздо позже клинического улучшения состояния больных. Активность амилазы мочи у 32 больных уже на следующий день снижалась до нормальных показателей. Важно заметить, что нормализация уровня панкреатических ферментов крови происходила в более короткие сроки, чем при регионарном применении ингибиторов протеаз. Снижение лейкоцитов после терапии 5-фторурацилом в среднем до 5000 в одном $мм^3$ наблюдали у 5 больных. Лейкопения до 3000 в одном $мм^3$ была у одного больного.

Из 100 больных, леченных 5-фторурацилом, умерло 10 (10%). Трем пациентам 5-фторурацил был применен поздно, на 3 и 6-й дни заболевания, при уже развившемся тотальном панкреонекрозе. Четверо больных были выведены из стадии токсемии и погибли через месяц от сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистая недостаточность, холангит). У трех из них смерть наступила от прогрессирования некроза в стадии токсемии на фоне алкогольного цирроза печени.

Применение 5-фторурацила позволило резко сократить не только летальность, но и число гнойных осложнений панкреатита. Только у четырех из десяти умерших на секции обнаружены ограниченные гнойные участки в железе и парапанкреатической клетчатке. Тяжелых осложнений, связанных с катетеризацией аорты, мы не наблюдали. Все встретившиеся осложнения (гематома бедра—4, спазм артерии—1, кровотечение—1) являлись обратимыми и не представляли опасности для жизни больного. Основным условием чрезкожного зондирования аорты является хорошая проходимость магистральных артерий на всем протяжении.

Итак, полученные экспериментально-клинические результаты дают право рекомендовать метод внутриартериальной терапии 5-фторурацилом для патогенетического лечения деструктивного панкреатита. 5-фторурацил, примененный в ранние сроки заболевания, позволяет прервать и ограничить некротический процесс в результате угнетения биосинтеза панкреатических ферментов местно в железе.

Регионарное внутриартериальное применение 5-фторурацила позволяет снизить общее количество препарата, устранить токсический эффект и создать высокую концентрацию его в ткани поджелудочной железы. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности 5-фторурацила при раннем внутриартериальном применении у больных с деструктивным панкреатитом. Нецелесообразно применять 5-фторурацил при тотальном панкреонекрозе, когда полностью прекращается экзокринная функция железы, а также при развитии гнойных осложнений панкреатита.

2-й МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, кафедра госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета

Поступила 7/III 1984 г.

Վ. Վ. ԼԱՊՏԵՎ, Գ. Ա. ՊԻՎԱԶՅԱՆ

5-ՖՏՈՐՈՒՐԱՑԻԼՈՎ ԴԵՍՏՐՈՒԿՏԻՎ ՊԱՆԿՐԵԱՏԻՏՆԵՐԻ ՆԵՐԱՆՈԹԱՅԻՆ ԲՈՒԺՈՒՄԸ

Փորձարարական մեթոդով ուսումնասիրված է 5-ֆտորուռացիլի ազդեցությունը ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքի վրա՝ առողջ կենդանու մոտ և դեստրուկտիվ պանկրեատիտների ժամանակ։

5-ֆտորուռացիլը առաջացնում է ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկրին հյութազատության ճնշում։

Կլինիկայի պայմաններում 5-ֆտորուռացիլը կիրառվել է ենթաստամոքսային գեղձի դեստրուկտիվ բորբոքումներով հիվանդների մոտ 5 մլգր/1 կգ քաշին դոզայով։ 5-ֆտորուռացիլի ներմուծման առաջարկված ուղին թույլ տվեց պակասեցնել պրեպարատի միանվագ դոզան և իջեցնել հիվանդության թարախային բարդությունների թիվը։

5-ֆտորուռացիլի ավելի վաղ օգտագործումը բերում է հիվանդի վիճակի բարելավմանը, արյան մեջ ենթաստամոքսային գեղձի ֆերմենտների մակարդակի կանոնավորմանը։

V. V. LAPTEV, G. A. PIVAZIAN

ENDOVASCULAR THERAPY OF DESTRUCTIVE PANCREATITIS BY 5-FLUORFURACYL

The effect of the local administration of 5-fluorfuracyl have been studied on the tissue of the pancreas in the norm and in destructive pancreatitis. Its application is substantiated pathogenetically in case of this pathology. 5-fluorfuracyl causes inhibition of exocrine pancreatic secretion.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Карелин А. А., Помелов В. С., Портной В. Ф., Нишанов Х. Т.* Бюлл. экспер. биол. и мед., 1980, 8, стр. 155.
2. *Лаптев В. В.* Хирургия, 1981, 1, стр. 67.

3. *Нестеренко Ю. А., Буромская Г. А., Лаптев В. В.* В сб.: Асептика и антисептика (новое в хирургии). М., 1979, стр. 99.
4. *Geewater J.* Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1978, 60, 141.
5. *Johnson R. M.* Surg. Forum, 1972, 23, 365.
6. *Lallier R. J.* Embryol. exp. Morph., 1965, 14, 181.

УДК 616.151.5—072.7:616.127—005.8

А. А. ЕНГИБАРЯН, А. А. АГАЯН, И. Г. АРАКЕЛЯН, А. А. ЛАЛАЯН

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И РАЗМЕРЫ НЕКРОТИЧЕСКОГО ОЧАГА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА α-ТОКОФЕРОЛОМ В КОМБИНАЦИИ С НУКЛЕИНАТОМ НАТРИЯ

Проведено динамическое изучение изменения размеров некротического очага миокарда и активности сывороточной креатинфосфокиназы под воздействием α-токоферола в сочетании с нуклеинатом натрия. Показано, что под воздействием указанных препаратов значительно подавляется выход КФК из кардиомиоцитов в кровь и ограничиваются размеры некротического очага.

В результате исследований последних лет установлено, что повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови коррелирует с наличием очага поражения миокарда, а при длительном наблюдении—с величиной зоны некроза [2, 15]. Учитывая положительное воздействие комбинации антиоксидантов и предшественников нуклеиновых кислот на ряд показателей инфарцированного миокарда кроликов [3, 4], мы проводили динамическое изучение изменения размеров инфаркта миокарда и активности сывороточной КФК под воздействием α-токоферола в сочетании с нуклеинатом натрия, что и является материалом настоящего сообщения.

Материал и методика

Опыты проведены на 20 кроликах породы «Шиншилла» массой 2—2,5 *кг*. Инфаркт миокарда воспроизводили перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии. Подопытным животным ежедневно с 1 по 15-е сутки внутримышечно вводили нуклеинат натрия в дозе 25 *мг/кг* и α-токоферол в дозе 2 *мг/кг* массы животного. Вторая группа оперированных кроликов была контрольной. Сывороточный КФК определяли по З. В. Токарской [11] до операции и на 1, 2, 3, 4 и 5-е сутки после моделирования инфаркта миокарда. Для морфометрического определения размеров некротического очага кроликов забивали через 7 и 15 суток после операции. Извлеченное сердце замораживали на сухом льду, изготавливали креостатные срезы, в которых определяли активность сукцинатдегидрогеназы [14] с использованием нитро-СТ. На серийных срезах стереометрическим методом [1] определяли площадь инфарктной зоны в процентах к площади всего среза [5]. Данные статистики обрабатывались с помощью стандартных значений критерия Стьюдента для 95% доверительного уровня.