



Клигуненко Е.Н., Криштафор Д.А.,  
Лаврова А.И.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА ПРОТЕАЗ УЛИНАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

**Введение.** Острый панкреатит – одно из самых распространенных неотложных гастроэнтерологических заболеваний в мире. В основе его патогенеза лежит «панкреатическое самопереваривание» ферментами поджелудочной железы. В последние годы в качестве патогенетической терапии острого панкреатита большой интерес вызывает использование ингибиторов протеаз.

**Цель:** изучить влияние улинастатина на тяжесть течения острого панкреатита.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 больных с острым панкреатитом. 1 группа (n=25) получала стандартную терапию, 2 группа (n=25) дополнительно получала улинастатин в дозе 100 000 МЕ внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3 суток. Изучались показатели воспаления поджелудочной железы и летальность.

**Результаты и обсуждение.** При поступлении у больных наблюдались ферментативный асцит, резкое повышение уровней  $\alpha$ -амилазы в крови и диастазы в моче, нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и относительной лимфоцитопенией. На фоне применения улинастатина частота дренирования брюшной полости снизилась с 68,0 % до 40,0 %. Уровни  $\alpha$ -амилазы крови и диастазы мочи в группе улинастатина снижались в 2-6 раз по сравнению с контрольной группой и нормализовались на 5 сутки, тогда как в контрольной группе они не достигали нормы. Количество лейкоцитов в группе улинастатина на 5 сутки снизилось на 38,1 % от исходного, а в контрольной группе – только на 26,0 %. На 5 сутки в группе улинастатина палочкоядерный сдвиг, ЛИИ и лимфоцитопения уменьшались, чего не происходило в контрольной группе. До 3 суток заболевания диагноз тяжелого острого панкреатита был подтвержден у 80,0 % больных контрольной группы и 48,0 % – группы улинастатина. Летальность в контрольной группе составила 20,0 %, а в группе улинастатина летальных случаев не было. Длительность лечения в ОИТ под влиянием улинастатина сократилась с  $3,6 \pm 1,0$  до  $2,3 \pm 0,9$  суток, а длительность лечения в стационаре не отличалась между группами.

**Выводы.** Улинастатин оказывает выраженный противовоспалительный эффект у больных с острым панкреатитом. Это проявляется быстрым и достоверным снижением признаков воспаления в поджелудочной железе, что предотвращает развитие панкреонекроза, уменьшает степень тяжести панкреатита, ускоряет разрешение ССВО и снижает летальность.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, ингибиторы протеолитических ферментов, ингибиторы протеаз.

Острый панкреатит – одно из самых распространенных неотложных гастроэнтерологических заболеваний во всем мире. Его частота достигает 10-100 на 100 000 населения [1, 2, 3, 4]. В большинстве случаев течение заболевания нетяжелое, с самоограничивающимся локальным воспалением поджелудочной железы, а длительность госпитализации не превышает 48 часов. Однако у 15 % – 25 % пациентов к воспалению поджелудочной железы присоединяются поражение других органов и систем, некроз тканей и инфекция [2, 5, 6, 7].

Летальность при остром панкреатите колеблется от 0 % в легких случаях до 80 % при тяжелом панкреонекрозе [8].

В основе патогенеза острого панкреатита лежит «панкреатическое самопереваривание» [9]. В норме защита железы от самопереваривания заключается в том, что ферменты выделяются в неактивной форме и активируются в двенадцатиперстной кишке. Энтерокиназа, располагающаяся на щеточной кайме энтероцитов тонкой кишки, активирует профермент трипсиноген, превращая

его в трипсин. Трипсин, в свою очередь, катализирует активацию других проферментов. В норме поджелудочная железа вырабатывает ингибиторы трипсина, которые препятствуют его спонтанной активации в ацинарных клетках. Под влиянием различных агрессивных факторов (токсико-метаболических, механических, генетических и т.д.) защитные механизмы ослабевают и спонтанная активация трипсина вызывает активацию других ферментов, а также пути комплемента, каскада коагуляции и фибринолиза, что способствует распространению процесса за пределы поджелудочной железы [9].

На данный момент не существует специфической терапии острого панкреатита, которая была бы направлена на уменьшение каскада воспаления или препятствовала нарушениям коагуляции. Лечение заболевания на данный момент включает только симптоматическую терапию (жидкостная реанимация, обезболивание и спазмолитики, нутритивная поддержка, посиндромная терапия). В качестве терапии, которая могла бы остановить продолжающееся самопереваривание поджелудочной железы и повлиять на системное воспаление, сегодня рассматривают ингибиторы протеаз, одним из которых является улинастин или ингибитор трипсина мочи человека [10].

Улинастин – это термо- и кислотостабильный гликопротеин, являющийся ингибитором сывороточных протеаз, который содержится в крови и моче человека. Он образуется при расщеплении высокомолекулярных ингибиторов интер- $\alpha$ -трипсина нейтрофильной эластазой [11]. Улинастин ингибирует различные сывороточные протеазы, такие как трипсин, тромбин, химотрипсин, калликреин, плазмин, эластаза, катепсин G, а также IXa, Xa, XIa и XIIa факторы свертывания крови [12, 13, 14]. Помимо этого, он подавляет инфильтрацию нейтрофилов и выброс из них эластазы и медиаторов воспаления, угнетает продукцию TNF $\alpha$ , IL-1 и IL-6, одновременно повышая количество регуляторных T-клеток и продукцию IL-10 [13, 15].

Многочисленные исследования показывают высокую эффективность улинастина при лечении острого панкреатита. Tsujino T. и соавторы (2005) и Vedamanickam R. и соавторы (2017) отмечают снижение частоты развития ассоциированного с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ) панкреатита с 7,4 % до 2,9 % под влиянием профилактического введения улинастина, частоты гиперферментемии – с 30,4 % до 13,0 % [16, 17]. В исследовании Uemura K. и соавторов (2008) введение улинастина снижало уровни амилазы в сыворотке крови и отделяемом из дренажей после панкреатодуоденальной резекции, а также уменьшало частоту послеопе-

рационного панкреатита [18]. Hassan S.I. и соавторы (2016) и Zhen G.D. и соавторы (2017) сообщали о значительном ускорении снижения уровня протеолитических ферментов, уменьшении числа осложнений и летальности при применении улинастина у больных с острым панкреатитом [19, 20]. Wang G. и соавторы (2016) получили достоверное снижение уровней TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 на фоне лечения улинастином больных с тяжелым острым панкреатитом [21]. Ряд авторов отмечает достоверное снижение частоты развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и летальности при применении улинастина у больных с тяжелым острым панкреатитом. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Manogjan U.D. и соавторы (2018) показали, что применение 200 000 ЕД улинастина дважды в день в течение 3 дней снижало смертность при тяжелом панкреатите в 3,5 раза [22]. Lago J.Y. и соавторы (2018) также отмечают достоверное снижение летальности с 69,6 % до 16 % и поздней полиорганной дисфункции с 73,9 % до 24 % на фоне применения улинастина у больных с острым панкреатитом [10]. Белоусова М.С. и соавторы (2018) отмечают ускоренную регрессию проявлений синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), уменьшение тяжести состояния, снижение частоты оперативных вмешательств с 17,2 % до 3,4 %, сокращение длительности лечения в ОИТ (на 2 суток) и в стационаре (на 7 суток) при введении улинастина у больных с острым панкреатитом [23]. Meng L. и соавторы (2019) наблюдали достоверное снижение уровня эндотелинов и эндотоксинов, повышение уровня иммуноглобулинов при комбинации октреотида с улинастином по сравнению с лечением острого панкреатита только октреотидом [24].

**Цель исследования:** изучить влияние улинастина на тяжесть течения острого панкреатита.

**Материалы и методы.** Нами обследовано 50 больных с острым панкреатитом, которые проходили лечение в КУ «Днепропетровская шестая городская клиническая больница» ДООС с 01.11.2018 г. по 01.05.2019 г. В зависимости от выбранной схемы лечения они были случайным образом распределены на 2 группы. Больные 1 группы (контроль, n = 25) получали стандартную интенсивную терапию согласно протоколу [25]. Больные 2 группы (основная группа, n = 25) дополнительно получали улинастин (Ю-Трип, «Бхарат Сирамс энд Вакцинс Лимитед», Индия) в дозе 100 000 МЕ внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3 суток.

Критериями включения были [26]:

- 1-й период острого панкреатита алиментарного, алкогольного или билиарного генеза;

- отечная или некротическая неинфицированная (с наличием ферментативного асциты и острых жидкостных образований в проекции поджелудочной железы) форма заболевания;
- наявность полиорганной дисфункции.

Критерии исключения: панкреонекроз в анамнезе, острый травматический или послеоперационный панкреатит, некротическая инфицированная форма панкреатита, прогрессирующая полиорганная недостаточность.

Мы исследовали объем жидкости в брюшной полости по данным УЗИ, а также показатели воспаления (лейкоцитоз, ЛИИ), уровни  $\alpha$ -амилазы крови и диастазы мочи, которые определялись аппаратным методом по унифицированным методикам [27]. Точки контроля: при поступлении, через 24 часа, на 3 и 5 сутки заболевания. Тяжесть заболевания определялась через 48 часов по классификации Атланта-2012 [28]. Критериями эффективности лечения были частота оперативных вмешательств и летальность, длительность лечения в ОИТ и стационаре.

Анализ полученных результатов проводился с помощью параметрических (ANOVA) и непараметрических методов статистики с определением достоверности различий по критериям Стьюдента и  $\chi^2$ . Расчеты выполняли с помощью программы Microsoft Excel 2016.

**Результаты и их обсуждение.** Больные в изучаемых группах достоверно не отличались по возрасту, полу, этиологии и тяжести состояния (табл. 1). 10,0 % всех больных имели острый панкреатит билиарной этиологии, 40,0 % – алкогольной, 50,0 % – алиментарной. Отечная форма панкреатита отмечалась в 40,0 % случаев, некротическая неинфицированная – в 60,0 %.

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	1 группа	2 группа
Количество больных, n	25	25
Мужчины, %	48,0	60,0
Женщины, %	52,0	40,0
Возраст, лет	49,1 $\pm$ 8,7	51,7 $\pm$ 9,6
Этиология заболевания, % больных		
Билиарный	0,0	20,0
Алкогольный	48,0	32,0
Алиментарный	52,0	48,0
Форма заболевания по данным УЗИ, % больных		
Отечная	28,0	48,0
Некротическая неинфицированная	72,0	52,0

Анализ показал, что при поступлении больных в стационар объем жидкости в брюшной полости составлял 718,8 $\pm$ 208,6 мл в контрольной группе и 746,7 $\pm$ 215,2 – в группе улинастатина (табл. 2). Это сопровождалось резким повышением уровня  $\alpha$ -амилазы в крови (до 1116,0 $\pm$ 435,5 Ед/л в контрольной группе, 1281,0 $\pm$ 433,2 Ед/л – в основной) и диастазы в моче (3072,0 $\pm$ 897,6 Ед/л в контрольной группе и 2867,2 $\pm$ 983,2 Ед/л в основной). Параллельно отмечался нейтрофильный лейкоцитоз (количество лейкоцитов – 13,3 $\pm$ 1,9 Г/л в контрольной группе, 14,4 $\pm$ 2,4 – в основной) с палочкоядерным сдвигом (10,6 $\pm$ 3,0 % в контрольной группе, 10,0 $\pm$ 1,8 % – в основной), относительная лимфопения (18,6 $\pm$ 2,9 % в контрольной группе, 14,6 $\pm$ 4,5 % – в основной), что свидетельствовало об активном воспалении поджелудочной железы. ЛИИ составлял 3,5 $\pm$ 0,7 единиц в контрольной группе и 4,7 $\pm$ 1,9 в основной, что соответствовало средней степени эндогенной интоксикации [29]. На 3 сутки наблюдения в обеих группах отмечалось снижение объема жидкости в брюшной полости. При этом в контрольной группе объем уменьшался на 44,3 % от

Таблица 2. Динамика показателей системного воспалительного ответа в зависимости от варианта интенсивной терапии

Показатель		При поступлении	24 часа	3 сутки	5 сутки
		1 группа	718,8 $\pm$ 208,6	-	400,0 $\pm$ 95,2*
Выпот в брюшной полости, мл	2 группа	746,7 $\pm$ 215,2	-	287,5 $\pm$ 92,1*	133,3 $\pm$ 41,3*
	1 группа	13,3 $\pm$ 1,9	10,7 $\pm$ 1,9	10,8 $\pm$ 1,8	9,8 $\pm$ 2,0*
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	2 группа	14,4 $\pm$ 2,4	10,8 $\pm$ 1,7	9,7 $\pm$ 1,7*	8,9 $\pm$ 1,7*
	1 группа	10,6 $\pm$ 3,0	19,6 $\pm$ 5,2*	22,6 $\pm$ 6,3*	20,6 $\pm$ 6,2*
Палочко-ядерные, %	2 группа	10,0 $\pm$ 1,8	18,4 $\pm$ 6,2*	20,6 $\pm$ 4,9*	14,7 $\pm$ 4,5
	1 группа	18,6 $\pm$ 2,9	15,1 $\pm$ 4,7	15,6 $\pm$ 3,7	15,5 $\pm$ 3,8
Лимфоциты, %	2 группа	14,6 $\pm$ 4,5	14,2 $\pm$ 4,4	12,5 $\pm$ 4,2	17,5 $\pm$ 5,0
	1 группа	3,5 $\pm$ 0,7	5,5 $\pm$ 1,7*	4,5 $\pm$ 0,7	4,6 $\pm$ 1,3
ЛИИ, ед.	2 группа	4,7 $\pm$ 1,8	4,0 $\pm$ 1,3	5,5 $\pm$ 1,8	4,0 $\pm$ 1,3
	1 группа	1116,0 $\pm$ 435,5	901,0 $\pm$ 232,0	584,0 $\pm$ 98,2*	152,3 $\pm$ 41,6*
$\alpha$ -амилаза, Ед/л	2 группа	1281,0 $\pm$ 433,2	413,4 $\pm$ 134,7*#	149,9 $\pm$ 35,8*#	76,0 $\pm$ 27,5*#
	1 группа	3072,0 $\pm$ 897,6	2779,4 $\pm$ 950,9	1280,0 $\pm$ 328,5*	86,9 $\pm$ 29,7*
Диастаза мочи, Ед/л	2 группа	2867,2 $\pm$ 983,2	1049,6 $\pm$ 397,2*#	210,3 $\pm$ 84,4*#	52,8 $\pm$ 27,2*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента по сравнению с исходным; # –  $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента между группами.

исходного ( $p=0,013$ ), а в группе улинастатина – на 61,5 % ( $p<0,001$ ). Дренирование брюшной полости потребовалось у 68,0 % больных контрольной группы и только у 40,0 % – группы улинастатина ( $p=0,047$  между группами). На 5 сутки наблюдения объем жидкости в брюшной полости достоверно не отличался между группами и был на 78,6 % ниже от исходного ( $p<0,001$ ) в контрольной группе, на 82,1 % ( $p<0,001$ ) – в группе улинастатина. То есть, улинастатин способствовал ускоренному разрешению ферментативного асцита, что снижало частоту дренирования брюшной полости.

Анализ показал, что через 24 часа от начала лечения уровень  $\alpha$ -амилазы крови снижался в обеих группах. Однако, в группе улинастатина мы отмечали снижение  $\alpha$ -амилазы крови на 67,7 % ( $p=0,001$ ) от исходного, что превышало норму в 4,1 раза, тогда как в контрольной группе уровень  $\alpha$ -амилазы крови снижался всего на 19,3 %, что превышало норму в 9 раз. На 3 сутки наблюдения в группе улинастатина уровень  $\alpha$ -амилазы крови продолжал снижаться и превышал норму всего в 1,5 раза, тогда как в контрольной группе – в 5,8 раз. На 5 сутки лечения уровень  $\alpha$ -амилазы крови в группе улинастатина соответствовал норме, тогда как в контрольной группе он превышал ее в 1,5 раза.

Подобная динамика наблюдалась и при исследовании уровня диастазы мочи. Через 24 часа от начала лечения в группе улинастатина уровень диастазы мочи снижался на 63,4 % ( $p=0,006$ ) от исходного, что превышало норму в 16,4 раза. Вместе с тем, при традиционном лечении уровень диастазы мочи достоверно не отличался от исходного и превышал норму в 43,4 раза. На 3 сутки наблюдения формировалась тенденция к снижению уровня диастазы мочи в обеих группах с достоверной разницей по группам. В группе улинастатина уровень диастазы мочи снижался на 92,7 % от исходного ( $p<0,001$ ), что превышало норму всего в 3,3 раза, тогда как в контрольной группе он снижался всего на 58,3 % ( $p=0,01$ ) от исходного, что превышало норму в 20 раз. На 5 сутки наблюдения на фоне применения улинастатина наблюдалась нормализация уровня диастазы мочи, тогда как в контрольной группе он превышал норму на 35,8 %.

Таким образом, улинастатин эффективно ингибировал активность протеолитических ферментов уже с первых суток лечения, достигая верхней границы нормы к 5 суткам. Это соответствовало данным Hassan S.I. и соавторов (2016), Zhen G.D. и соавторов (2017) [19, 20].

Анализ активности воспаления показал, что через 24 часа общее количество лейкоцитов снижалось в обеих группах независимо от особенностей проводимой терапии. Однако в группе улинастатина снижение общего количества лейкоцитов

было более выраженным (на 25,4 %,  $p=0,03$ ), чем в контрольной группе (на 19,8 %). На 3 сутки наблюдения общее количество лейкоцитов в группе улинастатина продолжало снижаться и было на 32,7 % ниже исходного ( $p=0,008$ ), тогда как в контрольной группе сохранялось на прежнем уровне. На 5 сутки наблюдения указанная динамика сохранялась. В группе улинастатина общее количество лейкоцитов уменьшилось на 38,1 % ( $p=0,003$ ) от исходного, а количество лейкоцитов в контрольной группе было снижено всего на 26,0 % ( $p=0,023$ ) от исходного.

Анализ состояния палочкоядерного сдвига в ходе лечения показал, что через 24 часа от начала лечения количество палочкоядерных нейтрофилов увеличилось без достоверной разницы по группам и превышало исходный уровень в 1,9 раза ( $p=0,004$ ) в контрольной группе и в 1,8 раза ( $p=0,039$ ) – в группе улинастатина. На 3 сутки наблюдения палочкоядерный сдвиг в обеих группах достигал пиковых значений, в 2,1 раза превышая исходный уровень ( $p<0,05$ ), что на 14,6 % – 16,6 % превышало норму. На 5 сутки наблюдения характер изменений палочкоядерного сдвига зависел от схемы проводимого лечения. На фоне применения улинастатина отмечалось снижение количества палочкоядерных нейтрофилов до  $14,7\pm 4,5$  %, тогда как в контрольной группе сохранялся выраженный палочкоядерный сдвиг ( $20,6\pm 6,2$  %). Относительная лимфопения сохранялась в обеих группах на протяжении всего исследования. Однако у больных, получавших улинастатин, на 5 сутки наблюдения отмечалась тенденция к восстановлению количества лимфоцитов, что сопровождалось снижением ЛИИ на 12,7 % против контрольной группы. Указанная динамика маркеров воспаления подтверждала противовоспалительное действие улинастатина и соответствовала данным Wang J. и соавторов [30].

В соответствии с вышеизложенным, диагноз острого панкреатита тяжелой степени к 3 суткам от начала заболевания был подтвержден у 80,0 % больных контрольной группы, тогда как под влиянием улинастатина степень тяжести заболевания уменьшалась, и диагноз острого панкреатита тяжелой степени был подтвержден только у 48,0 % больных ( $p=0,018$ ). Летальность в контрольной группе составила 20,0 %, в группе улинастатина летальных случаев не было ( $p=0,018$ ). Длительность лечения в ОИТ под влиянием улинастатина сократилась с  $3,6\pm 1,0$  суток до  $2,3\pm 0,9$  суток. Длительность лечения в стационаре не отличалась между группами и составляла  $13,7\pm 3,4$  суток в контрольной группе и  $14,9\pm 4,3$  – в группе улинастатина.

**Выводы.** Улинастатин оказывает выраженный противовоспалительный эффект у больных с острым панкреатитом. Это проявляется быстрым и

достовірним зниженням ознак запалення в піджелудочної залозі, що запобігає розвитку панкреонекрозу, зменшує ступінь тяжкості панкреатиту, прискорює разрешення ССВО і зменшує летальність.

Конфлікт інтересів: відсутній.  
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.  
Надійшла до редакції / Received: 21.12.2019  
Після доопрацювання / Revised: 09.01.2020  
Прийнято до друку / Accepted: 16.01.2020

## ЛИТЕРАТУРА

1. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / IAP WG, Guidelines AA. // *Pancreatol.* – 2013. – Vol. 13. – P. e1-e5.
2. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: clinical implications / Dumnicka P., Maduzia D., Ceranowicz P. [et al]. // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18(2). – P. 354.
3. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / Yadav D., Lowenfels A.B. // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 144(6). – P. 1252-1261.
4. Acute pancreatitis—progress and challenges: a report on an international symposium / Afghani E., Pandol S.J., Shimosegawa T. [et al]. // *Pancreas.* – 2015. – Vol. 44(8). – P. 1195.
5. Janisch N.H. Advances in management of acute pancreatitis / Janisch N.H., Gardner T.B. // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2016. – Vol. 45(1). – P. 1–8.
6. Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions / Bendersky V.A., Mallipeddi M.K., Perez A., Pappas T.N. // *Clin Exp Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 9. – P. 345.
7. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records / Mole D.J., Olabi B., Robinson V. [et al]. // *HPB.* – 2009. – Vol. 11(2). – P. 166–170.
8. Antibiosis of necrotizing pancreatitis. / Arlt A., Erhart W., Schafmayer C. [et al]. // *Visceral Medicine.* – 2014. – Vol. 30(5). – P. 318–324.
9. Cruz-Santamaria D. M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis / D. M. Cruz-Santamaria, C. Taxonera, M. Giner. // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2012. – Vol. 3(3). – P. 60–70.
10. Role of Ulinastatin, a trypsin inhibitor, in severe acute pancreatitis in critical care setting: A retrospective analysis. / Lago J.Y., D'Souza M.C., Kartha A., Kutappa A.M. // *J Crit Care.* – 2018. – №45. – P. 27-32.
11. Han J.I. Urinary trypsin inhibitor: miraculous medicine in many surgical situations? // *Han J.I.* // *Korean J Anesthesiol.* – 2010. – №58. – P. 325-327.
12. Fries E. Bikunin – not just a plasma proteinase inhibitor / Fries E., Blom A.M. // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2000. – Vol. 32(2). – P. 125-137.
13. Linder A. An exciting candidate therapy for sepsis: ulinastatin, a urinaryprotease inhibitor / Linder A., Russell J.A. // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 40(8). – P. 1164-1167.
14. Umeadi C. Ulinastatin is a novel protease inhibitor and neutral protease activator / Umeadi C., Kandeel F., Al-Abdullah I.H. // *Transplantation Proceedings.* – 2008. – Vol. 40, No. 2. – P.387-389.
15. Ulinastatin ameliorates tissue damage of severe acute pancreatitis through modulating regulatory T cells / Pan Y., Fang H., Lu F. [et al]. // *J Inflamm (Lond).* – 2017. – Vol. 14. – P. 7.
16. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial / Tsujino T., Komatsu Y., Isayama H. [et al]. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – №3(4). – P. 376-383.
17. Vedamanickam R. A study on ulinastatin in preventing post ERCP pancreatitis / Vedamanickam R., Kumar V., Hariprasad. // *International Journal of Advances in Medicine.* – 2017. – Vol. 4(6). – P. 1528-1531.
18. Randomized clinical trial to assess the efficacy of ulinastatin for postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy / Uemura K., Murakami Y., Hayashidani Y. [et al]. // *J Surg Oncol.* – 2008. – №98. – P.309-313.
19. Hassan S.I. Evaluation of therapeutic effectiveness of ulinastatin acute pancreatitis / Hassan S.I., Hassan S.M.A. // *Asian Pac. J. Health Sci.* – 2016. – Vol. 3(4S). – P. 27-33.
20. Associations of MMP-2 and MMP-9 gene polymorphism with ulinastatin efficacy in patients with severe acute pancreatitis / Zhen G.D., Zhao L.B., Wu S.S. [et al]. // *Bioscience Reports.* – 2017. – Vol. 37 (4). – P. BSR20160612.
21. Effect of Somatostatin, Ulinastatin and Gabexate on the Treatment of Severe Acute Pancreatitis / Wang G., Liu Y., Zhou S.F. [et al]. // *Am J Med Sci.* – 2016. – №351(5). P. 506-512.
22. Manoranjan U.D. A prospective study of the efficacy of intravenous ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis / Manoranjan U.D., Nikhil S., Abhiram S.V. // *International Journal Of Scientific Research.* – 2018. – Vol. 7, №7. – P.70-71.
23. Сучасні тенденції у лікуванні хворих на важкий гострий панкреатит / Білоусова М.С., Робак В.І., Євтушенко Д.В., Євтушенко А.В. // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина III тисячоліття». – Харків, 2018. – С. 133-134.
24. Meng L. Effect of Ulinastatin Combined with Octreotide on Serum Endothelin, Endotoxin Levels and Immune Function in Acute Pancreatitis / Meng L., Wu Z., Zhang H. // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2019. – №29(1). – P. 90-92.
25. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: гострий панкреатит / МОЗ України. – Київ, 2016. – 53 с.
26. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги). / За ред. Фоміна П.Д., Усенко О.Ю., Березницького Я.С. – Київ, «Бібліотека «Здоров'я України», 2018. – 354 с.
27. Про затвердження методик виконання вимірювань медико-біологічних показників: Наказ МОЗ №417 від 15.11.2002 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1960>
28. Banks P.A. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. / Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. [et al]. // *Gut.* – 2013. – 62. – P. 102–111
29. Островский В. К. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких / В. К. Островский, Ю. М. Светич, В. П. Вебер // *Вестн. хирургии им. И. И. Грекова.* – 1983. – Т. 131, № 11. – С. 21-24.
30. [Clinical value of the early use of ulinastatin in patients with moderately severe or severe acute pancreatitis]. / Wang J., Jin J., Huang J. [et al]. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 97(16). – P. 1252-1255. [Chinese]

КЛИГУНЕНКО О.М., КРИШТАФОР Д.А., ЛАВРОВА Г.І.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГІБИТОРУ ПРОТЕАЗ УЛІНАСТАТИНУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Гострий панкреатит – одне з найпоширеніших невідкладних гастроентерологічних захворювань у світі. В основі його патогенезу лежить «панкреатичне самоперетравлювання» ферментами підшлункової залози. В останні роки у якості патогенетичного лікування гострого панкреатиту великий інтерес викликає застосування інгібіторів протеаз.

**Мета:** вивчити вплив улінастатину на тяжкість перебігу гострого панкреатиту.

**Матеріали і методи.** Обстежено 50 хворих з гострим панкреатитом. 1 група (n=25) отримувала стандартну терапію, 2 група (n=25) додатково отримувала улінастатин в дозі 100 000 МО внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу протягом 3 діб. Вивчалися показники запалення підшлункової залози та летальність.

**Результати і обговорення.** При надходженні у хворих спостерігалися ферментативний асцит, різке підвищення рівнів  $\alpha$ -амілази у крові та діастази у сечі, нейтрофільний лейкоцитоз з паличкоядерним зсувом та відносною лімфоцитопенією. На тлі застосування улінастатину частота дренування черевної порожнини знизилася з 68,0 % до 40,0 %. Рівні  $\alpha$ -амілази крові та діастази сечі в групі улінастатину знижувалися у 2–6 разів відносно контрольної групи та нормалізувалися на 5 добу, тоді як у контрольній групі вони не досягали норми. Кількість лейкоцитів в групі улінастатину

на 5 добу зменшилася на 38,1 % від вихідної, а в контрольній групі – лише на 26,0 %. На 5 добу в групі улінастатину паличкоядерний зсув, LIII та лімфоцитопенія зменшувалися, чого не відбувалося в контрольній групі. До 3 доби захворювання діагноз тяжкого гострого панкреатиту був підтверджений у 80,0 % хворих контрольної групи та 48,0 % – групи улінастатину. Летальність в контрольній групі склала 20,0 %, а в групі улінастатину летальних випадків не було. Тривалість лікування у ВІТ під впливом улінастатину скоротилася з  $3,6 \pm 1,0$  до  $2,3 \pm 0,9$  діб, а тривалість лікування у стаціонарі не відрізнялася між групами.

**Висновки.** Улінастатин має виражений протизапальний ефект у хворих з гострим панкреатитом. Це проявляється швидким і достовірним зниженням ознак запалення у підшлунковій залозі, що попереджає розвиток панкреонекрозу, зменшує ступінь тяжкості панкреатиту, прискорює регресію ССЗВ та знижує летальність.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, інгібітори протеолітичних ферментів, інгібітори протеаз.

*KLYGUNENKO O.M., KRISHTAFOR D.A., LAVROVA H.I.*

#### EFFICIENCY OF PROTEASE INHIBITOR ULINASTATIN IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

**Introduction.** Acute pancreatitis is one of the most common acute gastroenterological diseases in the world. A key element of its pathogenesis is “pancreatic self-digestion” by pancreatic enzymes. In recent years, the use of protease inhibitors has attracted considerable interest as a pathogenetic therapy of acute pancreatitis.

**Objective:** To study the effect of ulinastatin on the severity of acute pancreatitis.

**Materials and methods.** A total of 50 patients with acute pancreatitis were examined. Group 1 ( $n = 25$ ) received standard therapy, group 2 ( $n = 25$ ) additionally received intravenous ulinastatin infusion in a dose of 100,000 IU 1 time per day for 3 days. Indicators of pancreatic inflammation and mortality were studied.

**Results and discussion.** On admission, patients had enzymatic ascites, an acute increase in blood levels of  $\alpha$ -amylase and diastase in the urine, neutrophilic leukocytosis with a left shift and relative lymphocytopenia. Compared to standard therapy, ulinastatin reduced the frequency of abdominal drainage from 68.0% to 40.0%. Blood  $\alpha$ -amylase and urine diastase levels in the ulinastatin group decreased 2-6 times as compared with the control group and normalized on day 5, whereas in the control group they did not reach the norm. The number of leukocytes in the ulinastatin group on day 5 decreased by 38.1% from the baseline, and in the control group – only by 26.0%. On the 5th day the left shift, LII and lymphocytopenia decreased in the ulinastatin group, but not in the control group. In the first 3 days of the disease, the diagnosis of severe acute pancreatitis was confirmed in 80.0% of patients in the control group and 48.0% in the ulinastatin group. Mortality in the control group was 20.0%, and there were no fatal cases in ulinastatin group. Ulinastatin decreased duration of treatment in ICU from  $3.6 \pm 1.0$  to  $2.3 \pm 0.9$  days and did not affect total hospital stay.

**Conclusions.** Ulinastatin has a significant anti-inflammatory effect in patients with acute pancreatitis. This is manifested by a rapid and reliable reduction of signs of inflammation in the pancreas, which prevents the development of pancreatic necrosis, reduces pancreatitis severity, accelerates SIRS resolving and reduces mortality.

**Key words:** acute pancreatitis, proteolytic enzyme inhibitors, protease inhibitors.