

Е.Н. Клигуненко, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования, **Д.А. Криштафор**, **О.А. Зозуля**, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», г. Днепр

Эффективность ингибиторов протеаз при остром панкреатите

Острый панкреатит — это острый воспалительный процесс в поджелудочной железе (ПЖ), захватывающий окружающие ткани, сопровождающийся синдромом системного воспалительного ответа с риском перехода его в полиорганную недостаточность и смерти больного [1]. Он является одним из самых распространенных неотложных гастроэнтерологических заболеваний во всем мире. Частота развития острого панкреатита в мировой популяции составляет в среднем 34 случая на 100 тыс. населения в год.

Среди экономически развитых стран заболеваемость острым панкреатитом превышает среднее значение в США (58 случаев на 100 тыс.) и Тайване (44 на 100 тыс.) [2]. В Европе этот показатель варьируется от 11,8 (Нидерланды) до 72,5 (Испания) случая [3]. В Украине заболеваемость острым панкреатитом составляет 77 случаев на 100 тыс. населения в год [4].

Как правило, течение заболевания не тяжелое, с самоограничивающимся локальным воспалением ПЖ, а длительность госпитализации не превышает 48 часов. Однако у 15-25% пациентов к воспалению ПЖ присоединяются поражение других органов и систем, некроз тканей и инфекция [5, 6]. Летальность при остром панкреатите колеблется от нуля в легких случаях до 80% при тяжелом панкреонекрозе [7].

В основе патогенеза острого панкреатита лежит «панкреатическое самопереваривание» [8]. В норме защита ПЖ 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 ПЖ 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 системы комплемента, каскада коагуляции и фибринолиза, что способствует распространению процесса за пределы ПЖ [9]. Таким образом, именно активация трипсина является важнейшим триггером острого панкреатита.

Ферментативный аутолиз ПЖ запускает реакцию системного воспалительного ответа с участием клеток иммунной системы. Это приводит к тромбозу сосудов микроциркуляции, ишемии и некрозу ПЖ [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, посиндромное лечение). В качестве терапии, которая могла бы остановить продолжающееся самопереваривание ПЖ, уменьшить каскад воспаления и нарушений коагуляции, рассматривают применение ингибиторов протеаз. К этой группе препаратов относится улинастатин (ингибитор трипсина, выделенный из мочи человека) [10].

Улинастатин — это термо- и кислото-стабильный гликопротеин, являющийся ингибитором сывороточных протеаз, который содержится в крови и моче человека. Он состоит из 143 аминокислотных остатков и содержит два домена Кунитца.

Предшественник улинастатина, высокомолекулярный интер- α -ингибитор трипсина, в норме синтезируется в гепатоцитах [11, 12]. Воспаление стимулирует выброс сывороточных протеаз из нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток, лимфоцитов, а также эпителиальных и эндотелиальных клеток. Активированная нейтрофильная эластаза расщепляет интер- α -ингибитор трипсина, превращая его в улинастатин [13, 14]. Таким образом, улинастатин относится к позитивным белкам острой фазы воспаления [15]. При воспалении уровень эндогенного улинастатина в плазме крови и выраженность экспрессии его гена возрастают [16].

Улинастатин ингибирует различные сывороточные протеазы, такие как трипсин, тромбин, химотрипсин, калликреин, плазмин, эластаза, катепсин G, а также IXa, Ха, XIa и XIIa факторы свертывания крови [16-18]. Помимо этого он подавляет инфильтрацию нейтрофилов и выброс из них эластазы и медиаторов воспаления, угнетает продукцию фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов [IL]-1, IL-6 и IL-8, одновременно увеличивая количество регуляторных T-клеток и продукцию IL-10 [18, 19]. Также он улучшает капиллярный кровоток, повышает уровень фибриногена и продуктов его распада в сыворотке крови, тем самым уменьшая проявления коагулопатии и ДВС-синдрома [20]. Ингибируя сывороточные протеазы и оказывая иммуномодулирующий эффект, улинастатин предотвращает органное повреждение и полиорганную дисфункцию.

Противовоспалительное действие улинастатина активно изучалось в эксперименте. H. Shigetomi et al. (2010) отметили, что у мышей, искусственно лишенных гена для синтеза эндогенного улинастатина, повышалась смертность при экспериментальном сепсисе [21]. В экспериментах Y.Z. Cao et al. (2012) и Y. Liu et al. (2017) у крыс, которые получали улинастатин, при сепсисе снижались уровни TNF- α , IL-6, P-селектина и комплекса тромбин-антитромбин, повышались концентрации IL-10 и IL-13, уменьшалась выраженность органной дисфункции [22, 23]. Z.Q. Dan et al. (2019) обнаружили у крыс с сепсисом достоверное повышение уровня трипсина в сыворотке крови, в сердце, легких и кишечнике по сравнению со здоровыми крысами. У здоровых крыс уровни трипсина в сыворотке крови не превышали 12,1 нг/мл, в сердце и легких — 6,4 нг/мл, в кишечнике — 0,4 нг/мл. Применение улинастатина у крыс с сепсисом позволяло снизить уровень трипсина в сыворотке крови с 73,7 \pm 9,1 до 65,8 \pm 4,9 нг/мл; в сердце — с 51,6 \pm 15,1 до 26,3 \pm 12,0 нг/мл; легких — с 54,7 \pm 5,6 до 28,7 \pm 4,5 нг/мл; кишечника — с 1,2 \pm 0,4 до 0,8 \pm 0,2 нг/мл [24]. Исследование эндогенного предшественника улинастатина, интер- α -ингибитора трипсина, у больных с сепсисом (Y.P. Lim et al., 2003) показало, что при сепсисе его уровень в сыворотке снизился с 872 \pm 234 до 688 \pm 295 мг/л. При развитии септического шока уровень интер- α -ингибитора трипсина снижался до 540 \pm 246 мг/л,

а у пациентов с тяжелым сепсисом, которые впоследствии умерли, — до 486 \pm 193 мг/л [25].

Клинические исследования подтверждают целесообразность введения экзогенного улинастатина при сепсисе. Так, Q. Xu et al. (2018) ретроспективно изучили 263 истории болезни пациентов с сепсисом. В исследуемой группе 179 больных получали внутривенную инфузию 200 000 МЕ улинастатина 3 раза в сутки до улучшения состояния. Группу контроля составили 84 пациента. В группе улинастатина на 3-и сутки достоверно снижался уровень С-реактивного белка (83,8 [21,35; 125,5] против 124 [61,9; 217,0] мг/л в группе контроля; $p=0,061$). Летальность при применении улинастатина снижалась с 55 до 31% ($p<0,001$) [26].

D.R. Karnad et al. (2014) обследовали 114 пациентов с тяжелым сепсисом. Из них 55 лиц получали 200 000 МЕ улинастатина каждые 12 ч в течение 5 сут; 59 пациентов — плацебо. На фоне применения улинастатина частота развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) снизилась с 44,1 до 18,2% ($p=0,003$), длительность госпитализации сократилась на 51,2% ($p<0,001$); 28-дневная летальность уменьшилась с 20,3 до 7,3% ($p=0,045$) [27].

Ученые также оценивали влияние улинастатина на воспаление у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ). В исследовании Y. Tu et al. (2012) участвовали 60 лиц с политравмой и преобладающей ЧМТ. Из них 32 больных получали улинастатин в дозе 200 000 МЕ каждые 8 ч; 28 лиц составили группу контроля. В группе улинастатина достоверно снижались уровни всех маркеров воспаления: лейкоцитоз составлял 12,3 \pm 4,5 \times 10⁹/л против 15,9 \pm 6,3 \times 10⁹/л; уровень С-реактивного белка — 46,12 \pm 11,47 против 64,24 \pm 18,31 мг/л; прокальцитонина — 4,51 \pm 1,27 против 10,51 \pm 4,27 мкг/л; АлТ — 47,26 \pm 8,23 против 60,94 \pm 8,39 Ед/л; АсТ — 42,67 \pm 7,63 против 68,51 \pm 10,17 Ед/л; креатинина — 79,62 \pm 15,36 против 102,36 \pm 16,82 мкмоль/л; азота мочевины — 6,35 \pm 2,36 против 8,39 \pm 1,67 ммоль/л; TNF- α — 93,6 \pm 31,5 мкг/л против 195,8 \pm 23,9 мкг/л; IL-2-12,3 \pm 4,5 против 15,9 \pm 6,3 мкг/л; IL-6-52,36 \pm 12,46 против 69,34 \pm 26,13 мкг/л ($p<0,05$). Также при применении улинастатина снижались частота синдрома системного воспалительного ответа (21,9% против 46,4%) и СПОН (9,4% против 28,6%) [28].

L. Hui et al. (2014) обследовали 92 больных с тяжелой ЧМТ, часть которых получали улинастатин в дозе 200 000 МЕ внутривенно 2 раза в сутки в течение 7 дней. На фоне применения улинастатина наблюдалось достоверное снижение уровня лактата крови по сравнению с исходным и плацебо начиная с 3-х суток, а также улучшение показателей церебральной оксиметрии. Уровень С-реактивного белка в группе улинастатина также снижался по сравнению с контролем и составлял на 5-е сутки 35,27 \pm 15,18 против 56,19 \pm 13,24 мг/л; на 7-е сутки — 22,65 \pm 10,48 против 47,36 \pm 15,73 мг/л ($p<0,05$) [29].



Е.Н. Клигуненко

S. Liang et al. (2014) исследовали неврологический статус 90 больных с тяжелой ЧМТ. Из них 45 лиц получали улинастатин в дозе 200 000 МЕ внутривенно дважды в день в течение 12 сут; другие 45 — парацетам в дозе 4 г/20 мл дважды в сутки в течение 12 сут. На фоне терапии улинастатином отмечалось более быстрое восстановление сознания на 12-е сутки. Через 6 мес при применении улинастатина по сравнению с парацетамом наблюдались достоверно лучшие показатели по шкале исходов Глазго: хорошее восстановление — у 62,3% против 40% пациентов; глубокая инвалидизация — 4,4% против 17,8%; смерть — 2,2% против 6,7% [30].

Y. Leng et al. (2014) провели метаанализ эффективности улинастатина при остром повреждении легких и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) в 29 рандомизированных исследованиях ($n=1726$). Индекс оксигенации изучался в 26 исследованиях ($n=1552$). Дозировка улинастатина составляла 50 000 МЕ 1 раз в сутки — в 2 исследованиях; 100 000 МЕ 2-3 раза в сутки — в 3 исследованиях; 200 000 МЕ от 1 до 3 раз в сутки — в 16 исследованиях; 300 000 МЕ 2-3 раза в сутки — в 6 исследованиях и в двух исследованиях — 500 000 МЕ 2 раза в сутки и 600 000 МЕ 4 раза в сутки соответственно. Длительность лечения улинастатином варьировалась от 2 до 10 (в среднем 6,4) дней.

Во всех исследованиях индекс оксигенации после лечения был выше в группе улинастатина по сравнению с контролем. В группе улинастатина он составлял от 206,78 \pm 17,68 до 389,59 \pm 5,77 мм рт. ст.; в контрольной — от 161,06 \pm 18,2 до 327,08 \pm 9,57 мм рт. ст. (стандартизованная средняя разница [ССР]=1,85; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,42-2,29; $p<0,00001$). Летальность в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) колебалась в группе улинастатина от 4,3 до 36,7%; в контрольной — от 13,6 до 71,4% ($I^2=0\%$; отношение рисков [ОР]=0,48; 95% ДИ 0,38-0,59; $p<0,00001$). Общая летальность составила 18,0% в группе улинастатина против 37,8% в группе контроля, т. е. улинастатин достоверно снижал летальность в ОИТ при ОРДС. В то же время 28-дневная летальность достоверно не отличалась между группами (ОР=0,78; 95% ДИ 0,51-1,19; $I^2=0\%$). Длительность лечения в ОИТ в группе улинастатина также сокращалась и колебалась от 6,7 \pm 1,6 до 15,3 \pm 6,0 сут против 9,2 \pm 1,2-23,5 \pm 8,1 сут в группе контроля (ССР = -0,97; 95% ДИ 1,20--0,75; $p<0,00001$; $I^2=86\%$). Таким образом, улинастатин способствовал выраженному улучшению оксигенации, сокращению сроков пребывания и снижению летальности в ОИТ без достоверной разницы в показателях 28-дневной летальности [31].

Противовоспалительный эффект улинастатина изучался также при хирургической травме. В исследовании J.H. Park et al. (2010) принимали участие 30 больных, подлежащих

Продолжение на стр. 14.

Е.Н. Клигуненко, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования, **Д.А. Криштафор**, **О.А. Зозуля**, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», г. Днепр

Эффективность ингибиторов протеаз при остром панкреатите

Продолжение. Начало на стр. 13.

плановой резекции желудка. Из них 15 лиц получали улинастатин в дозе 100000 МЕ внутривенно в течение 2 ч перед операцией; еще 15 – составили группу контроля. В группе улинастатина повышение уровня IL-6 на конец операции и спустя 1 ч после ее завершения было менее выраженным: $10,3 \pm 4,2$ против $20,0 \pm 9,4$ пг/мл на конец операции; $20,7 \pm 10,5$ против $45,7 \pm 26,8$ пг/мл через 1 ч после ее завершения [32].

К. Uemura et al. (2008) провели обследование 40 пациентов, подлежащих панкреатодуоденэктомии. Из них 20 лиц получали улинастатин внутривенно капельно в периоперационном периоде; другие 20 – вошли в группу контроля. На фоне терапии улинастатином достоверно реже повышался уровень α -амилазы в сыворотке крови и отделяемом из дренажей (10% против 45%; $p=0,013$) и достоверно реже возникал послеоперационный острый панкреатит (0% против 25%; $p=0,016$) [33].

В исследовании T. Tsujino et al. (2005) участвовали 406 пациентов, которым проводилась эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Из них 204 больных за 10 мин до процедуры получали внутривенно инфузию 150000 МЕ улинастатина; 202 – плацебо. Установлено, что в группе улинастатина достоверно снижалась частота нарастания уровня α -амилазы (14,7% против 24,8%; $p=0,011$) и липазы крови (25,5% против 37,6%; $p=0,008$), при этом частота развития связанного с ЭРХПГ панкреатита снижалась с 7,4% до 2,9% ($p=0,041$) [34].

R. Vedamanickam et al. (2017) обследовали 46 пациентов, подлежащих ЭРХПГ, из которых 23 получали улинастатин внутривенно капельно в дозе 100000 МЕ в течение 10 мин за 1 ч до ЭРХПГ, остальные 23 – плацебо. Согласно полученным результатам, в группе улинастатина достоверно реже возникала гиперферментемия (повышение амилазы и липазы менее чем в 3 раза от нормы) – в 13,0% против 30,4% случаев, а также достоверно реже развивался острый панкреатит (4,3% против 17,3%; $p<0,05$) [35].

Эффективность улинастатина исследовалась не только при профилактике, но и при лечении острого панкреатита. J.Y. Lago et al. (2018) ретроспективно изучили 48 историй болезни пациентов с острым панкреатитом и органной дисфункцией. Из них 25 пациентов получали улинастатин внутривенно в дозе 200000 МЕ каждые 12 ч в течение 5 сут; еще 23 – составили группу контроля. Авторы определили, что в группе улинастатина достоверно снижалась госпитальная летальность – 16,0% против 69,6% ($p=0,0003$) и частота возникновения СПОН – 24,0% против 73,9% ($p=0,0005$). На фоне лечения улинастатином до 5 сут достоверно чаще восстанавливались функции дыхательной (48% против 11%; $p=0,02$) и свертывающей (83% против 10%; $p=0,001$) систем [11].

G. Wang et al. (2016) разделили 492 пациентов с острым панкреатитом на 4 группы в зависимости от варианта проводимой терапии: соматостатин; соматостатин + улинастатин; соматостатин + габексат; соматостатин + улинастатин + габексат. Было установлено, что во всех группах, кроме группы монотерапии соматостатином, снижалась тяжесть состояния по шкале APACHE-II (шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния), а также достоверно

сокращались сроки нормализации частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, уровней сывороточной амилазы и глюкозы крови. В группах «соматостатин + улинастатин» и «соматостатин + улинастатин + габексат» по сравнению с группами «соматостатин» и «соматостатин + габексат» достоверно снижалась частота СПОН, осложнений и летальности. На 4-е сутки лечения в группах комбинированной терапии по сравнению с монотерапией соматостатином уровни TNF- α , IL-6, IL-8 были достоверно ниже, а IL-10 – достоверно выше. Таким образом, улинастатин позволяет не только достичь улучшения состояния больных, но и снизить частоту СПОН, осложнений и летальности [36].

S.I. Hassan et al. (2016) обследовали 60 пациентов с острым панкреатитом. Из них 30 больных получали улинастатин внутривенно капельно в дозе 100000 МЕ дважды в день в течение 5 сут, а 30 – составили группу контроля. В результате было выявлено, что в группе улинастатина уровень α -амилазы был ниже, чем таковой в контрольной; на 2-е сутки – на 54,7%; на 3-и сутки – на 74,1%; на 5-е сутки – на 77,3%. Уровень α -амилазы в группе улинастатина нормализовался на 5-е сутки, в то время как в группе контроля на 5-е сутки он превышал норму в 3 раза. Частота осложнений в группе улинастатина снизилась до 6,7% против 40,0% [37].

G.D. Zhen et al. (2017) вводили улинастатин 141 пациенту с острым панкреатитом в дозе 200000 МЕ дважды в день в течение 7 сут. При этом 135 лиц составили группу контроля. На 7-е сутки в группе улинастатина количество лейкоцитов составило $5,70 \pm 0,54$ против $9,58 \pm 0,67 \times 10^9$ /л ($p<0,05$); уровень альбумина крови – $38,3 \pm 6,5$ против $25,5 \pm 7,9$ г/л ($p<0,05$); амилазы мочи – $1348,72 \pm 88,18$ против $2419,26 \pm 167,41$ МЕ/л ($p<0,05$); амилазы сыворотки крови – $509,75 \pm 41,23$ против $624,38 \pm 88,54$ МЕ/л ($p<0,05$) [38].

Ряд авторов отмечают достоверное снижение частоты развития СПОН и летальности при применении улинастатина у больных с тяжелым острым панкреатитом. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании U.D. Manogaran et al. (2018) с участием 50 пациентов с острым панкреатитом показали, что применение 200000 ЕД улинастатина дважды в день в течение 5 сут достоверно снижало частоту развития СПОН с 44,4 до 20,0% ($p=0,047$), летальность – с 32,0 до 8,0% ($p=0,025$) [39]. L.Meng et al. (2019) обследовали 108 пациентов с острым панкреатитом. В группе контроля 54 больных получали октреотид в дозе 0,6 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 7 дней. Еще 54 пациента (основная группа) дополнительно получали 100000 МЕ улинастатина внутривенно капельно дважды в сутки в течение 7 дней. Через 7 сут от начала лечения в группе улинастатина уровень эндотелина был на 24,3% ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$); уровень эндотоксина – на 52,9% ($p<0,001$). Показатель иммуноглобулина [Ig] А в группе улинастатина по сравнению с контрольной был выше на 14,5% ($p=0,031$); IgM – на 18,2% ($p=0,007$); IgG – на 11,0% ($p=0,001$). Под влиянием улинастатина достоверно повысилась частота клинического улучшения (96,3% против 85,2%; $p=0,046$) [40].

Цель исследования заключалась в изучении влияния улинастатина на тяжесть течения острого панкреатита.

Материалы и методы

Нами обследовано 50 больных острым панкреатитом, которые проходили лечение в КУ «Днепропетровская шестая городская клиническая больница» ДОС с 01.11.2018 г. по 01.05.2019 г. В зависимости от выбранной схемы лечения они были случайным образом разделены на 2 группы. Больные 1-й контрольной группы ($n=25$) получали стандартную интенсивную терапию согласно протоколу [41]. Пациентам 2-й основной группы ($n=25$) дополнительно назначался улинастатин (ю-трип, «Бхарат Сирамс энд Вакцинс Лимитед», Индия) в дозе 100000 МЕ внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3 дней.

Критериями включения были [42]:

- начальный период острого панкреатита алиментарного, алкогольного или билиарного генеза;
- отечная или некротическая неинфицированная (с наличием ферментативного асцита и острых жидкостных образований в проекции ПЖ) форма заболевания;

• наличие полиорганной дисфункции.

Критериями исключения были:

- 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, лейкоцитарный индекс интоксикации [ЛИИ]), уровни α -амилазы крови и диастазы мочи, которые определялись аппаратным методом по унифицированным методикам [43]. Точки контроля: при поступлении, через 24 ч, на 3-и и 5-е сутки заболевания. Тяжесть заболевания определялась через 48 ч по классификации Атланта-2012 [44]. Критериями эффективности лечения были частота оперативных вмешательств и летальность, а также длительность пребывания в ОИТ и стационаре.

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

Результаты и их обсуждение

Пациенты в изучаемых группах достоверно не отличались по возрасту, полу, этиологии заболевания и тяжести состояния (табл. 1). У 10,0% всех больных был диаг-

ностирован острый панкреатит билиарной этиологии, у 40,0% – алкогольной, у 50,0% – алиментарной. Отечная форма панкреатита отмечалась в 40,0% случаев, некротическая неинфицированная – в 60,0%.

При поступлении больных в стационар объем жидкости в брюшной полости составлял $718,8 \pm 208,6$ и $746,7 \pm 215,2$ мл в контрольной и основной группе соответственно (табл. 2). При этом резко повышался уровень α -амилазы в крови (до $1116,0 \pm 435,5$ и $1281,0 \pm 433,2$ Ед/л соответственно) и диастазы в моче ($3072,0 \pm 897,6$ и $2867,2 \pm 983,2$ Ед/л). Параллельно отмечался нейтрофильный лейкоцитоз (количество лейкоцитов – $13,3 \pm 1,9$ и $14,4 \pm 2,4 \times 10^9$ /л) с палочкоядерным сдвигом ($10,6 \pm 3,0$ и $10,0 \pm 1,8\%$), относительная лимфопения ($18,6 \pm 2,9$ и $14,6 \pm 4,5\%$), что свидетельствовало об активном воспалении ПЖ. Показатели ЛИИ составляли $3,5 \pm 0,7$ и $4,7 \pm 1,9$ в контрольной и основной группах, что соответствовало средней степени эндогенной интоксикации [45].

На 3-и сутки наблюдения в обеих группах отмечалось уменьшение объема жидкости в брюшной полости. При этом в контрольной группе объем уменьшился на 44,3% от исходного ($p=0,013$), а в группе улинастатина – на 61,5% ($p<0,001$). Дренажирование брюшной полости потребовалось у 68,0% больных контрольной группы и только у 40,0% – группы улинастатина ($p=0,047$ между группами). Дренажирование проводилось на 3-4-е сутки. В результате на 5-е 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. Таким образом, лечение улинастатином способствовало ускоренному разрешению ферментативного асцита, что снижало частоту дренирования брюшной полости.

Анализ активности воспаления показал, что через 24 ч выраженность лейкоцитоза уменьшилась в обеих группах независимо от особенностей проводимой терапии. Однако в группе улинастатина уменьшение общего количества лейкоцитов было более выраженным (на 25,4%; $p=0,03$), чем в контрольной группе (на 19,8%). На 3-и сутки наблюдения общее количество лейкоцитов в группе улинастатина продолжало уменьшаться и было на 32,7% ниже исходного ($p=0,008$), тогда как в контрольной группе сохранялось на прежнем уровне. На 5-е сутки наблюдения указанная динамика сохранялась. В группе улинастатина общее количество лейкоцитов уменьшилось на 38,1% ($p=0,003$) от исходного, а в контрольной группе – всего на 26,0% ($p=0,023$) от исходного.

При этом через 24 ч от начала лечения количество палочкоядерных нейтрофилов

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	1-я группа	2-я 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

нарасталось у всіх больних і перевищало вихідний рівень в 1,9 рази ($p=0,004$) в контрольній групі і в 1,8 рази ($p=0,039$) – в групі улінастатина. На 3-і сутки спостереження палочкоядерний зсув в обох групах досягав пікових значень, в 2,1 рази перевищаючи вихідний рівень ($p<0,05$), що на 14,6–16,6% перевищало норму. На 5-е сутки спостереження характер змін палочкоядерного зсува залежав від схеми проводимого лікування. На фоні застосування улінастатина відмічалось зменшення кількості палочкоядерних нейтрофілів до $14,7\pm4,5\%$, тоді як в контрольній групі зберігалась виражений палочкоядерний зсув ($20,6\pm6,2\%$). Відносна лімфопенія зберігалась в обох групах на протязі всього періоду дослідження. Однак у больних, отримувалих улінастатин, на 5-е сутки спостереження відмічалась тенденція до відновлення кількості лімфоцитів, що супроводжувалося зниженням ЛІІ на 12,7% проти контрольної групи. Вказана динаміка маркерів запаління підтверждала протизапальну дію улінастатина і відповідувала даним J.Wang et al. [46].

Аналіз показав, що через 24 ч від початку лікування рівень α -амілази крові знижувався в обох групах. Однак в групі улінастатина ми відмічали зниження α -амілази крові на 67,7% ($p=0,001$) від вихідного, що перевищало норму в 4,1 рази. В той же час в контрольній групі рівень α -амілази крові знижувався всього на 19,3%, що перевищало норму в 9 рази. На 3-і сутки спостереження в групі улінастатина рівень α -амілази крові продовжував знижуватись і перевищував норму всього в 1,5 рази, тоді як в контрольній групі – в 5,8 рази. На 5-е сутки лікування рівень α -амілази крові в групі улінастатина відповідав нормі, тоді як в контрольній групі він перевищував її в 1,5 рази.

Подобна динаміка спостерегалась і при дослідженні рівня діастазу сечі. Через 24 ч від початку лікування в групі улінастатина концентрація діастазу сечі знизилась на 63,4% ($p=0,006$) від вихідного значення, що перевищало норму в 16,4 рази. Разом з тим при традиційному лікуванні рівень діастазу сечі достовірно не відрізнявся від вихідного і перевищував норму в 43,4 рази. На 3-і сутки спостереження наміталась тенденція до зниження рівня діастазу сечі в обох групах з достовірною різницею по групах. В групі улінастатина рівень діастазу сечі знизилась на 92,7% від вихідного ($p<0,001$), що перевищало норму всього в 3,3 рази. При цьому в контрольній групі він знизилась всього на 58,3% ($p=0,01$) від вихідного рівня, що перевищало норму в 20 раз. На 5-е сутки спостереження на фоні застосування улінастатина відмічалась нормалізація рівня діастазу сечі, тоді як в контрольній групі він перевищував норму на 35,8%.

Таким чином, улінастатин ефективно інгібував активність протеолітичних ферментів уже з перших суток лікування, що дозволило досягти верхньої межі їх норми к 5-м суткам. Ці дані відповідають результатам, отриманим в ході досліджень S.I. Hassan et al. (2016), G.D. Zhen et al. (2017) [38, 39].

Відповідно до вищеизложеного, діагноз гострого панкреатиту тяжкої ступені к 3-м суткам від початку захворювання був підтверджено у 80,0% больних контрольної групи. Наряду з цим на фоні застосування улінастатина ступінь тяжкості захворювання зменшувалась, і діагноз гострого панкреатиту тяжкої ступені був підтверджено тільки у 48,0% больних ($p=0,018$). Летальність в контрольній групі складала 20,0%, тоді як в групі улінастатина летальних випадків не зафіксовано ($p=0,018$). Довготривале лікування в ОІТ в групі улінастатина скоротилось з $3,6\pm 1,0$ до $2,3\pm 0,9$ сут. Довготривале перебування в стаціонарі не відрізнялось між групами і складала $13,7\pm 3,4$ і $14,9\pm 4,3$ сут в контрольній і основній групі відповідно.

Висновки

У больних гострим панкреатитом улінастатин оказує виражений протизапальний ефект. Це проявляється швидким і достовірним зниженням гіперферментемії і регресом ферментативного ацидозу. Улінастатин зменшує ступінь тяжкості панкреатиту, ускорює разрешение синдрому системного запального відповіді, попереджає тем самим розвиток панкреонекрозу.

Література

- Beger H.G. Diseases of the Pancreas / H.G. Beger, S. Matsuno, J.L. Cameron. – Springer Berlin Heidelberg, 2008. – 949 p.
- Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies / Xiao A.Y., Tan M.L., Wu L.M. [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* –2016. – Vol. 1(1). – P. 45-55.
- The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe / S.E. Roberts, S. Morrison-Rees, A. John [et al.] // *Pancreatol.* –2017. – Vol. 17, № 2. – P. 155-165.

- Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) / Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравировская, И.Ю. Скирда, О.П. Петишко // *Гастроэнтерология.* – 2014. – № 3. – С. 7-14.
- Advances in management of acute pancreatitis / N.H. Janisch, T.B. Gardner // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2016. – Vol. 45(1). – P. 1-8.
- 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.
- Antibiosis of necrotizing pancreatitis / Arlt A., Erhart W., Schafmayer C. [et al.] // *Visceral Medicine.* – 2014. – Vol. 30(5). – P. 318-324.
- 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.
- Современные подходы к лечению острого панкреатита (обзор международных рекомендаций) / С.И. Ситкин, В.Н. Силаев, Е.Ю. Бозова, С.И. Токарева // *Верхневолжский медицинский журнал.* – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 17-21.
- Role of Ulinastatin, a trypsin inhibitor, in severe acute pancreatitis in critical care setting: A retrospective analysis. / Lagoo J.Y., D'Souza M.C., Kartha A., Kutappa A.M. // *J Crit Care.* – 2018. – № 45. – P. 27-32.
- The inter-alpha-inhibitor family: from structure to regulation / Salier J.P., Rouet P., Raguenez G., Daveau M. // *Biochem J.* – 1996. – Vol. 315 (Pt 1). – P. 1-9.
- Biosynthesis of bikunin (urinary trypsin inhibitor) in rat hepatocytes / E.M. Sjoberg, E.Fries // *Arch Biochem Biophys.* – 1992. – Vol. 295(2). – P. 217-222.
- Han J.I. Urinary trypsin inhibitor: miraculous medicine in many surgical situations? // *J Korean J Anesthesiol.* – 2010. – № 58. – P. 325-327.
- Pugia M.J. Bikunin (Urinary Trypsin Inhibitor): Structure, Biological Relevance, and Measurement / M.J. Pugia, R. Valdes, S.A. Jortani // *Advances in Clinical Chemistry.* – 2007. – Vol. 44. – P. 223-245.
- 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.
- Inflammation-induced systemic proteolysis of inter-alpha-inhibitor in plasma from patients with sepsis / Balduyck M., Albani D., Jourdain M. [et al.] // *J Lab Clin Med.* – 2000. – Vol. 135. – P. 188-198.
- An exciting candidate therapy for sepsis: ulinastatin, a urinary protease inhibitor / Linder A., Russell J.A. // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 40(8). – P. 1164-1167.
- 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. – № 2. – P. 387-389.
- 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.
- Treatment effects of Ulinastatin on Disseminated Intravascular Coagulation / Shen L., Cai L., Qin B. [et al.] // *Chinese Journal of General Practice.* – 2011. – Vol. 8. – P. 11-17.
- Anti-inflammatory actions of serine protease inhibitors containing the Kunitz domain / Shigetomi H., Onogi A., Kajiwara H. [et al.] // *Inflamm Res.* – 2010. – Vol. 59. – P. 679-687.
- Protective effect of Ulinastatin against murine models of sepsis: inhibition of TNF- α and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13 / Cao Y.Z., Tu Y.Y., Chen X. [et al.] // *Exp Toxicol Pathol.* – 2012. – Vol. 64(6). – P. 543-547.
- Effect of ulinastatin on serum levels of tumor necrosis factor- α , P-selectin, and thrombin-antithrombin complex in young rats with sepsis / Liu Y., Wu X.H. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 19(2). – P. 237-241.
- The expression of trypsin in serum and vital organs of septic rats / Dan Z.Q., Liao X.L., Hou C.S. [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2018. – Vol. 57(7). – P. 505-510.
- Correlation between mortality and the levels of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis / Lim Y.P., Bendelja K., Opal S.M. [et al.] // *J Infect Dis.* –2003. – Vol. 188. – P. 919-926.
- Xu Q. Ulinastatin is effective in reducing mortality for critically ill patients with sepsis: a causal mediation analysis / Q. Xu, Q. Yan, S. Chen // *Scientific Reports.* – 2018. – Vol. 8. – P. 14360.
- Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study / D. R. Karnad, R. Bhadade, P.K. Verma [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 40(6). – P. 830-838.
- Effect of ulinastatin in traumatic brain injury with multiple injuries / Tu Y., Diao Y.F., Yang X.P. [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* –2012. – Vol. 24(11). – P. 677-679. [Chinese]
- Effects of ulinastatin on cerebral oxygen metabolism and CRP levels in patients with severe traumatic brain injury / L. Hui, F. Shen, H. Chang [et al.] // *Exp Ther Med.* –2014. – Vol. 7(6). – P. 1683-1686.
- Comparative study of neuroprotective effects of ulinastatin versus piracetam treating on acute traumatic craniocerebral injury / C. Liang, J. Xia, Y. Dia [et al.] // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* – 2014. – Vol. 6(6). – P. 1124-1128.
- Ulinastatin for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis / Leng Y.X., Yang S.G., Song Y.H. [et al.] // *World J Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 3(1). – P. 34-41.
- Effect of ulinastatin on cytokine reaction during gastrectomy / Park J.H., Kwak S.H., Jeong C.W. [et al.] // *Korean J Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 58(4). – P. 334-337.
- 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.
- 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.
- Vedamanickam R. A study on ulinastatin in preventing post ERCP pancreatitis / Vedamanickam R., Kumar V., Hariprasad B. // *International Journal of Advances in Medicine.* – 2017. – Vol. 4(6). – P. 1528-1531.
- 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.
- Hassan S.I. Evaluation of therapeutic effectiveness of ulinastatin in acute pancreatitis / Hassan S.I., Hassan S.M.A. // *Asian Pac. J. Health Sci.* – 2016. – Vol. 3(4S). – P. 27-33.
- 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): BSR20160612.
- 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.
- 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.

Таблиця 2. Динаміка показателів системного запального відповіді в залежності від варіанта інтенсивної терапії

Показатель		При поступленні	24 ч	3-і сутки	5-е сутки
Выпот в брюшной полости, мл	1-я группа	718,8 \pm 208,6	-	400,0 \pm 95,2*	153,6 \pm 35,9*
	2-я группа	746,7 \pm 215,2	-	287,5 \pm 92,1*	133,3 \pm 41,3*
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	1-я группа	13,3 \pm 1,9	10,7 \pm 1,9	10,8 \pm 1,8	9,8 \pm 2,0*
	2-я группа	14,4 \pm 2,4	10,8 \pm 1,7	9,7 \pm 1,7*	8,9 \pm 1,7*
Палочкоядерные, %	1-я группа	10,6 \pm 3,0	19,6 \pm 5,2*	22,6 \pm 6,3*	20,6 \pm 6,2*
	2-я группа	10,0 \pm 1,8	18,4 \pm 6,2*	20,6 \pm 4,9*	14,7 \pm 4,5
Лимфоциты, %	1-я группа	18,6 \pm 2,9	15,1 \pm 4,7	15,6 \pm 3,7	15,5 \pm 3,8
	2-я группа	14,6 \pm 4,5	14,2 \pm 4,4	12,5 \pm 4,2	17,5 \pm 5,0
ЛИИ	1-я группа	3,5 \pm 0,7	5,5 \pm 1,7*	4,5 \pm 0,7	4,6 \pm 1,3
	2-я группа	4,7 \pm 1,8	4,0 \pm 1,3	5,5 \pm 1,8	4,0 \pm 1,3
α -амилаза крови, Ед/л	1-я группа	1116,0 \pm 435,5	901,0 \pm 232,0	584,0 \pm 98,2*	152,3 \pm 41,6*
	2-я группа	1281,0 \pm 433,2	413,4 \pm 134,7**	149,9 \pm 35,8**	76,0 \pm 27,5**
Диастаза мочи, Ед/л	1-я группа	3072,0 \pm 897,6	2779,4 \pm 950,9	1280,0 \pm 328,5*	86,9 \pm 29,7*
	2-я группа	2867,2 \pm 983,2	1049,6 \pm 397,2**	210,3 \pm 84,4**	52,8 \pm 27,2*

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