

ISSN 2181-5887



# O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI



## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

№ 1, 2022

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРА ПРОТЕАЗ УЛИНАСТАТИНА ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

КАРИМОВ М.М., СОБИРОВА Г.Н., ДУСАНОВА Н.М., КАРИМОВА Д.К.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкентская медицинская академия*

### ХУЛОСА

#### СУРУНКАЛИ ПАНКРЕАТИТНИ ДАВОЛАШДА ПРОТЕАЗ ИНГИБИТОРИ УЛИНАСТАТИННИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Каримов М.М., Собирова Г.Н., Дусанова Н.М., Каримова Д.К.

**«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон**

Мақолада 20та ўрта даражадаги сурункали панкреатитли беморларни ўткирлаши хуружини протеаз ингибиторларинг янги авлоди улинастатини консерватив даволашдаги клиник ва биокимвий самарадорлиги баҳоланган. Кўрсатилишича, алиментар, алкоғолли ва билиар этиологияли сурункали панкреатитларнинг хуружи абдоминал оғриқ, диспепсик симптомлар, қон зардобиди тарансаминазалар, билирубин, альфа амилаза ва улар билан биргаликда яллиғланишга олиб келувчи цитокинларнинг фаоллиги билан кечиши кўрсатилган. Улинастатинни сурункали панкреатитни даволаш комплексида қўлланилиши касаллик хуружини даволашда самарали таъсир уўрсатиши яллиғлашишга мойил цитокинларнинг фаоллигини чеклаш билан боғланган.

### SUMMARY

#### EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE PROTEASE INHIBITOR ULINASTATIN IN THE THERAPY OF CHRONIC PANCREATITIS

Karimov M.M., Sobirova G.N., Dusanova N.M., Karimova D.K.

**State Institution «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation**

**Tashkent Medical Academy**

The article presents the results of the anti-inflammatory efficacy of the new generation protease inhibitor ulinastatin in the relief of intensification of chronic pancreatitis of moderate severity. It was shown that exacerbation of chronic pancreatitis of alimentary, alcoholic and biliary etiology was expressed by abdominal pain and dyspeptic symptoms. The increase of the level of serum aminotransferases, bilirubin and alpha amylase, which was accompanied by a significant increase in the activity of proinflammatory cytokines. The use of ulinastatin in the complex of pharmacotherapy of chronic pancreatitis contributed to the effective relief of exacerbation of pancreatitis, which was connected with the anti-cytokine effect of the drug.

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты противовоспалительной эффективности ингибитора протеаз нового поколения улинастатина при купировании обострения хронического панкреатита средней степени тяжести. Показано, что обострение хронического панкреатита алиментарной, алкогольной и билиарной этиологии выражались абдоминально-болевым и диспепсическими симптомам. Было отмечено повышение уровня сывороточных аминотрансфераз, билирубина и альфы амилазы, что сопровождалось достоверным увеличением активности провоспалительных цитокинов. Использование улинастатина в комплексе фармакотерапии хронического панкреатита способствовало эффективному купированию обострения панкреатита, что было обусловлено антицитокиновым эффектом препарата.

**Х**ронический панкреатит (ХП) – это группа заболеваний, для которых характерны различные этиологические факторы, наличие в поджелудочной железе очаговых некрозов на фоне сегментарного фиброза с развитием функциональной недостаточности различной степени выраженности. Прогрессирование ХП приводит к появлению и развитию атрофии железистой ткани, фиброзу и замещению соединительной тканью клеточных элементов паренхимы поджелудочной железы. В литературе последних лет представле-

ны публикации, в которых приводятся мнения некоторых исследователей о стадиях течения (прогрессирования) ХП. Согласно одной из них, выделяются начальный период заболевания, стадия внешнесекреторной (экзокринной) недостаточности поджелудочной железы и осложненный вариант течения ХП – опухоли этого органа; однако, по-видимому, возможны и другие варианты течения заболевания.

Лечение больших ХП в значительной степени зависит от выраженности его обострения (в том

числе и от наличия или отсутствия различных осложнений), проявляющегося различной, более или менее выраженной симптоматикой в болевом, диспепсическом, гипогликемическом, так называемых «метаболическом» и/или «желтушном» вариантах. Нередко достаточно точно определить тот или иной клинический вариант не удается.

Основной подход к лечению больных ХП с целью улучшения их состояния предполагает проведение, если в этом есть необходимость, следующих лечебных мероприятий:

- устранение болей и диспепсических расстройств, в том числе клинических проявлений внешнесекреторной и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы;
- ликвидация воспалительных изменений поджелудочной железы и сопутствующих поражений других органов, позволяющая в ряде случаев предупредить возникновение осложнений;
- терапия осложнений, требующих хирургического лечения (проведение необходимой операции);
- предотвращение осложнений и реабилитация больных;

Появление осложнений ХП в значительной степени определяет, по мере прогрессирования болезни, и нередко существенно изменяет клинические проявления хронического панкреатита. В лечении больных ХП, в зависимости от их состояния, используются различные лекарственные средства: уменьшающие секрецию поджелудочной железы, чаще всего ингибиторы протонного насоса, холинолитики, ферментные препараты, спазмолитические препараты, прокинетики, обезболивающие средства, антибиотики, плазмозамещающие растворы. В настоящее время использование средств, подавляющих активность панкреатических ферментов (контрикал, гордокс, трасилол и др.) в современной панкреатологии значительно ограничилось в связи с появлением более эффективных и безопасных антиферментных препаратов, одним из которых является ингибитор провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей (ФНО $\alpha$ ) улинастатин.

**Целью исследований было** изучение клинической эффективности переносимости препарата «РОАН» (улинастатин) 100 000 ЕД. лиофилизат для приготовления инъекционного раствора, производства Techpool Bio Pharma Co., LTD., КНР у 20 больных с хроническими панкреатитами с обострением болезни легкой и средней степени.

#### **В задачи исследования входило:**

1. Оценка клинической, диагностической и лабораторной эффективности исследуемого препарата.
2. Оценка переносимости исследуемого препарата на основании жалоб пациентов и мониторинга побочных реакций.

**Материал и методы.** В группе, получавший исследуемый препарат, было по 20 больных с ХП

легкой и средней степени тяжести. Критериями включения в исследование были больные, находящиеся стационарном лечении, обоюбого пола (мужчин 8, женщин 12), в возрасте старше 18 лет (средний возраст 52,  $5 \pm 4,5$  лет), давшие согласие на участие в исследовании, с диагнозом – хронический панкреатит билиарной, алкогольной, алиментарной или смешанной этиологии в стадии обострения.

При постановке диагноза ХП использовали классификацию M-ANNHEIM, где основными диагностическими критериями были: M – Multiple (Многофакторность), A – Alcohol (Алкоголь), N – Nicotin (Курение), N – Nutrition (Нутритивные факторы), H – Heredity (Наследственность), E – Efferent pancreatic duct factors (Факторы, влияющие на отток секрета ПЖ- обструкция), I – Immunological (Иммунологические факторы), M – Miscellaneous and Metabolic factors (Различные другие и метаболические факторы).

При этом диагноз ХП подразумевает наличие типичной клинической картины (рецидивирующие панкреатические атаки, абдоминальная боль и т.п.), а также наличие ряда следующих критериев:

**«Определенный»** ХП (минимум 1 критерий): кальцификация ПЖ; умеренные или тяжелые изменения протоков ПЖ (Кембридж, 1984); выраженная экзокринная недостаточность; типичная для ХП морфологическая картина.

**«Вероятный»** ХП (минимум 1 критерий): легкие изменения протоков ПЖ (Кембридж, 1984); псевдокиста (-ы) – постоянно существующая или рецидивирующая; патологические результаты функциональных тестов (фекальная эластаза, копрограмма); эндокринная недостаточность.

**«Пограничный»** ХП: типичная клиническая картина без критериев «вероятного» / «определенного» ХП; предполагается после первого эпизода острого панкреатита.

Всем больным до и после лечения проведено клиническое обследование (с оценкой в баллах), включающее общий осмотр, клинико-биохимические исследования: общий анализ крови, билирубин, АлАТ, АсАТ, альфа амилаза. Были исследованы провоспалительные цитокины: ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ . Также пациентам проводили определение фекальной эластазы. Из инструментальных исследований всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗ) или по показанию компьютерная томография (КТ) поджелудочной железы, где для постановки диагноза ХП легкой и средней тяжести использовались критерии визуализации (Кембриджа)- 2 и более патологических признаков:

- ширина ГПП 2–4 мм;
- неравномерная ширина протоков
- умеренное увеличение ПЖ (до 2-х раз)
- неоднородность паренхимы с участками повышенной и пониженной эхогенности
- Полости менее 10 мм
- Повышение эхогенности стенки ГПП

– Неровный контур ПЖ.  
 – Больным был назначен «РОАН» (улинастатин) 100 000 ЕД лиофилизат для приготовления инъекционного раствора внутривенно, медленно, капельно, предварительно разведенного с 100 мл 0,9% натрия хлоридом 1 раз в сутки в течение 3 дней. Больным по показаниям также применялись препараты, необходимые для лечения основного заболевания: ингибиторы протонной помпы, спазмолитики, анальгетики, ферментные препараты по показаниям. Только 4 пациента, у которых по результатам определения фекальной эластазы определена внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы было назначено пожизненная заместительная терапия минимикрочферическими панкреатитом. Пациенты, участвующие в исследовании, также получали препараты, постоянно применяемые для лечения сопутствующих заболеваний. Доза принимаемых препаратов

оставалась неизменной на протяжении всего периода исследования. Если в ходе исследования возникала необходимость изменения дозы или назначения нового препарата, продолжение исследования для данного пациента допускалось при условии, что данные изменения не оказывают значительного положительного или отрицательного влияния на течение основного заболевания. Повторное клиническо-инструментальное исследование проводили через 7 дней после начала терапии.

**Результаты:** у 20 больных с ХП этиологическими факторами обострения были сопутствующий калькулезный холецистит, алкогольный и алиментарный факторы. У 3-х больных в качестве этиологического факторы были сочетание алкогольного и алиментарного факторов (табл. 1), Тяжесть степени ХП согласно шкале M-ANNHEIM соответствовало средней степени тяжести.

Таблица 1

**Этиологические характеристики больных хроническими панкреатитами**

Этиологические факторы ХП	Число больных
Билиарный	10 (50%)
Алкогольный	4 (20%)
Алиментарный	3 (15%)
Смешанный	3 (15%)

Определение фекальной эластазы показало, что внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ниже 200 ед.) было отмечено только у 4-х пациентов

Эффективность лечения изучалась на основании улучшения клинического состояния больного

и динамики лабораторных исследований. Проведенные исследования выявили высокую эффективность у больных в виде достоверного купирования абдоминально-болевой и диспепсической симптоматики обострения ХП (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика клинической симптоматики больных до и после лечения, в баллах**

Жалобы	РОАН по 100000 ЕД, 3 дня	
	До лечения	После лечения
Абдоминально болевой синдром	2,8± 0, 23	1,1±0,05*
Тошнота	2,9± 0,12	0,7± 0,04*
Рвота	2,2± 0, 05	0,5± 0,05*
Метеоризм	2,5± 0,06	0,7± 0, 03*
Диарея	2,0± 0,06	0,5± 0,05*

Примечание: здесь и далее\* – разница достоверна по отношению показателей до и после лечения (p< 0, 05)

- 0 – отсутствие симптоматики
- 1 – умеренно выраженная симптоматика
- 2 – средне выраженная симптоматика
- 3 – выраженная симптоматика.

Анализ полученных результатов показал, что в общем анализе крови у больных до лечения было

отмечено умеренное увеличение показателей лейкоцитоза и СОЭ (табл. 3). Их биохимических показателей также было отмечено достоверные увеличение параметров АЛАТ, АсАТ, билирубина и альфы амилазы (табл. 4).

Таблица 3

**Динамика основных показателей периферической крови больных до и после лечения**

Показатели ОАК	До лечения	После лечения
Гемоглобин, г/л	124,5±3,42	120,5±2,55
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,8±0,12	4,4±0,17
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	12,5±1,9	8,4±0,20*
СОЭ мм/час	15,2±1,50	7,40±0,90*

Таблица 4

**Динамика печеночных трансаминаз и билирубина крови больных до и после лечения**

	До лечения	После лечения
АлАТ, Ед/л	67,19±4,20	37,2± 3,30*
АсАТ, Ед/л	34,7 ±2,85	17,8 ±0,55*
Билирубин, мкмоль/л	32,05 ±3,02	19,05± 2,90*
Альфа амилаза, Ед/л	323, 5± 30,50	221, 7± 22, 40*

Изучение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с ХП в период обострения показало увеличение показателей ИЛ-6 и ФНОα (табл. 5).

Таблица 5

**Динамика ИЛ-6 и ФНОα больных до и после лечения**

Интерлейкины	До лечения	После лечения
ИЛ-6 (пг/мл)	65, 8± 5,4	40, 3± 3,6*
ФНОα (пг/мл)	124, 0± 7,4	66, 5± 5, 2*

Переносимость препарата оценивалась на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом, и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций. У обследуемых наших больных, каких-либо побочных реакций от используемой лекарственной терапии не наблюдалось. Препарат переносился хорошо. Лишь у 3 больных при лабораторных исследованиях в динамике выявилось небольшое повышение АлАт, АсАТ и билирубина, что было связано приступом имеющегося холелитиза, вследствие чего и возникла обострение ХП. Этим больным после консультации абдоминального хирурга рекомендовано холецистэктомия в плановом порядке.

**Обсуждение:** ХП остаются до настоящего времени актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. В стандарты лечения таких больных входили группа антиферментных препаратов (контрикал, гордокс). Однако, в связи с их низкой эффективностью и наличием выраженных побочных эффектов, показания к их применению в современной панкреатологии крайне сократилось. Согласно современным руководствам по диагностике и лечению ХП при купировании обострений наиболее часто применяются ингибиторы провоспалительных цитокинов, в частности улнистатин.

В исследованиях по изучению клинической эффективности и переносимости препарата «РОАН» (улинастатин) 100000 ЕД лиофилизат для приготовления инъекционного раствора, производства Techpool Bio Pharma Co., LTD., КНР, участвовало по 20 пациентов с обострением ХП.

Из 20 больных с обострением заболевания у 10 больных этиологическими факторами болезни было наличие калькулезного холецистита и осложнением в виде билиарного панкреатита. У 4

больных обострение болезни было связано с употреблением крепких алкогольных напитков. У 3-х больных обострение заболевания было связано с частым нарушениями питания (чрезмерное употребление жирной пищи. Также 3 пациентов обострение ХП было обусловлено сочетанием таких факторов, как употребление алкоголя и жирной пищи. Клиника обострения заболевания выражалась сочетанием абдоминально-болевого синдрома и диспепсических проявлений. Боли у больных чаще локализовались в эпигастрии и в левом верхнем квадрате живота с иррадиацией в межлопаточное пространство. Диспепсическая симптоматика проявлялась тошнотой, рвотой, часто не приводящей к облегчению и метеоризмом. У 18 больных также была отмечена диарея (более 3-х раз за сутки и более) со стеатореей. У 12 больных было отмечено проявление внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, выражавшейся снижением уровня фекальной эластазы легкой степени (ниже 200 ед. у 8 больных) и у 4 больных средней степени (ниже 100 ед.). У 9 больных в сыворотке крови был отмечен умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ (у 15 больных), умеренное повышение трансаминаз (до 4-х N), увеличение билирубина (чаще за счет прямой фракции). У 12 больных было отмечено увеличение активности альфа амилазы в сыворотке крови. Также у большинства больных (16) было отмечено увеличение активности ИЛ 6 и ФНО- альфа более чем в два раза.

Таким образом, проведенные исследования выявили, что препарат РОАН у пациентов с обострением ХП в процессе лечения способствовал купированию болевой и диспептической симптоматики, о чем свидетельствовало снижение жалоб больных на абдоминально-болевою симптоматику и диспептические расстройства. Контрольные исследования биохимических показателей

крови через 7 дней после начала лечения показали нормализацию показателей лейкоцитов и СОЭ. В плазме крови регистрировали достоверное снижение уровня сывороточных трансаминаз, билирубина и альфы амилазы. Соответственным образом, наблюдались достоверные снижения уровня ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ . Однако у трех пациентов с ХП существенного динамики клинических проявлений и биохимических показателей крови не наблюдалось, что было связано с приступами калькулезного холецистита. Этим пациентам по рекоменда-

ции абдоминального хирурга была рекомендована холецистэктомия в плановом порядке.

#### ВЫВОДЫ:

1. Противовоспалительная эффективность ингибитора протеаз улинастатина при консервативной фармакотерапии ХП связано с ингибированием провоспалительных цитокинов ИЛ-6 (на 65%) и более чем двухкратным ФНО $\alpha$ .

2. Ингибитор протеаз улинастатин может быть эффективно и безопасно использован при лечении больных хроническими панкреатитами для купирования обострения заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Губергриц Н.Б. Новая международная классификация хронического панкреатита M-ANNHEIM (2007) // Вестник клуба панкреатологов. – 2009. № 1. – С. 10–25.
2. Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis / Smotkin J, Tenner S. // J Clin Gastroenterol – 2002. – Vol. 34. – P. – 459–462,
3. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. / Windsor JA. // Lancet – 2000. – Vol. 355. – P. – 194–205.
4. 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.
5. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe / S.E.Roberts, S. Morrison-Rees, A.John [et al.]// Pancreatology. – 2017. – Vol. 17, №2. – P. 155–165.
6. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis / D.M. Cruz-Santamaría, C. Taxonera, M. Giner // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2012. – Vol. 3(3). – P. 60–70.
7. 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,
8. 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. 23. Effect of ulinastatin on serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$ , 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.