

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-13

УДК: 616.37-002-056.52:616.12/.24-083.98

## ОСОБЛИВОСТІ РАНЬОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ ТА ВПЛИВУ УЛІНАСТАТИНУ НА ВАЖКИЙ ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОЖИРІННЯМ

Ткачук О. В., Кебкало А. Б.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112)

Відповідальний за листування:  
e-mail: tkachukolga19@gmail.com

Статтю отримано 12 серпня 2020 р.; прийнято до друку 17 вересня 2020 р.

**Анотація.** Ожиріння - проблема третього тисячоліття. Відомо, що ожиріння - головний чинник розвитку різноманітних захворювань, в тому числі гострого панкреатиту. Ожиріння є прозапальним станом із підвищеним рівнем таких прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкінів (IL) IL-10, IL-6, IL-1 $\nu$ . Гострий панкреатит також захворювання, в основі патогенезу якого лежить цитокінова реакція та аутоліз. Таким чином, на фоні уже сформованої запальної відповіді ще більше посилюється та підвищується запальна реакція, а рівень прозапальних цитокінів досягає критичних показників. Мета - вивчити вплив улінастатину на важкий перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. Для спростування або підтвердження гіпотези серед пацієнтів із важким гострим панкреатитом та ожирінням (середній показник ІМТ становив  $37,48 \pm 2,19 \text{ кг/м}^2$ ) рандомізовано було виділено дві групи. У першій групі (дослідна), що нараховувала 18 пацієнтів виконували "step-up approach" методику. У другій групі (контроль), загальна кількість яких становила 18 пацієнтів, застосовували стандартний алгоритм лікування. У дослідній групі запропоновано застосування ранньої ресусцитації Рінгер-лактатом та улінастатину в перші 5 днів захворювання. Препарат вводили дозою 200 000 МО шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години 3 рази на добу протягом 5 днів. У групі контролю ресусцитацію проводили 0,9% розчином натрію хлорид без застосування улінастатину. Апробацію гіпотези здійснювали контролем прокальцитонину та С-реактивного білку, інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 в часовому проміжку 24 години, 48 годин, 10 днів, 15 днів, 30 днів, 45 та 60 днів. Вибір показників прокальцитоніну та СРБ було здійснено шляхом розрахунку відносного ризику, так як рівень СРБ  $>200 \text{ мг/л}$  свідчив про збереження важкого перебігу захворювання ( $RR=2,07$ ; 95% ДІ= $1,65-2,59$ ;  $p=0,01$ ), а збільшення рівня прокальцитоніну  $>1,8 \text{ нг/мл}$  є предиктором розвитку інфікування ( $RR=2,27$ ; 95% ДІ= $1,083-4,769$ ;  $p=0,02$ ). Застосування улінастатину протягом перших 5-ти днів у дослідній групі дозволило знизити рівень інтерлейкін-1 з  $23,64 \pm 4,13$  до  $8,71 \pm 2,49 \text{ пг/мл}$  ( $p=0,001$ ;  $\alpha=0,05$ ), інтерлейкін-6 - з  $29,72 \pm 4,27$  до  $12,43 \pm 2,36 \text{ пг/мл}$  ( $p=0,001$ ;  $\alpha=0,05$ ). Застосування ресусцитації розчином Рінгера-лактату в поєднанні із улінастатином протягом 5-ти днів сприяло зниженню рівня прокальцитоніну в 1,8 разів ( $2,89 \pm 0,88$  порівняно із  $1,8 \pm 0,23 \text{ нг/мл}$ ;  $p=0,001$ ;  $\alpha=0,05$ ). Рівень СРБ за період застосування улінастатину зменшився на 41,68 ( $267,28 \pm 114,11$  порівняно із  $225,6 \pm 84,9 \text{ мг/л}$ ;  $p=0,01$ ;  $\alpha=0,05$ ). Внутрішньолікарняна смертність була значно нижчою у групі, що отримувала улінастатин (16% порівняно із 69,6%;  $p=0,0003$ ;  $\alpha=0,05$ ). Значно менша частка пацієнтів (24% порівняно із 73,9%;  $p=0,0005$ ;  $\alpha=0,05$ ) із поліорганною недостатністю серед дослідної групи. Дисфункція органів була купована на 5-ту добу серед пацієнтів, що приймали улінастатин. Тривалість перебування в стаціонарі становила  $49,7 \pm 4,2$  ліжко-дні, натомість у групі порівняння -  $56,67 \pm 5,84$  ліжко-дні ( $p=0,01$ ;  $\alpha=0,05$ ). Таким чином, застосування ранньої ресусцитації Рінгер-лактатом в поєднанні із улінастатином покращило результати лікування важкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням.

**Ключові слова:** панкреатит, ожиріння, улінастатин.

### Вступ

Ожиріння - проблема третього тисячоліття [2, 5, 9, 10, 15, 17, 18]. Відомо, що ожиріння - головний чинник розвитку різноманітних захворювань, у тому числі гострого панкреатиту.

Ожиріння є прозапальним станом із підвищеним рівнем таких прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкінів (IL) IL-10, IL-6, IL-1 $\nu$ . Гострий панкреатит також захворювання, в основі патогенезу якого лежить цитокінова реакція та аутоліз [2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 22, 25]. Таким чином, на фоні уже сформованої запальної відповіді ще більше посилюється та підвищується запальна реакція, а рівень прозапальних цитокінів досягає критичних показників.

Мета - вивчити вплив улінастатину на важкий перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням.

### Матеріали та методи

Для спростування або підтвердження гіпотези серед пацієнтів із важким гострим панкреатитом та ожирінням (середній показник ІМТ становив  $37,48 \pm 2,19 \text{ кг/м}^2$ ) рандомізовано було виділено дві групи. У першій групі (дослідна), що нараховувала 18 пацієнтів виконували "step-up approach" методику. У другій групі (контроль), загальна кількість яких становила 18 пацієнтів, застосовували стандартний алгоритм лікування. У дослідній групі запропоновано застосування ранньої ресусцитації Рінгер-лактатом та улінастатину в перші 5 днів захворювання. Препарат вводили дозою 200 000 МО шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години 3 рази на добу протягом 5 днів. У групі контролю ресусцитацію проводили 0,9% розчином натрію хлорид без застосування улінастатину. Апробацію гіпотези здійснювали контролем прокальцитоніну та С-реактивного білку, інтер-

Таблиця 1. Зменшення проявів дисфункції органів протягом 5-ти днів.

Дисфункція органів	Дослідна група (n=18)		Контрольна група (n=18)		Критерій Фішера, p
	Пацієнти із дисфункцією органів (день 1) (n)	Пацієнти із зменшенням проявів дисфункції органів (день 5) (n (%))	Пацієнти із дисфункцією органів (день 1) (n)	Пацієнти із зменшенням проявів дисфункції органів (день 5) (n (%))	
Дихальна	17	8 (47,83%)	15	2 (13,33%)	0,02
Серцево-судинна	13	7 (56,25%)	10	3 (27,27%)	0,24
Ниркова	5	5 (100%)	5	2 (40%)	0,06
печінкова	13	2 (18,75%)	11	2 (18,18%)	1
коагулопатія	17	14 (83,33%)	16	2 (12,5%)	0,0001

лейкін-1 та інтерлейкін-6 у часовому проміжку 24 години, 48 годин, 10 днів, 15 днів, 30 днів, 45 та 60 днів. Вибір показників прокальцитоніну та СРБ було здійснено шляхом розрахунку відносного ризику, так як рівень СРБ > 200 мг/л свідчив про збереження важкого перебігу захворювання (RR=2,07; 95% ДІ=1,65-2,59; p=0,01), а збільшення рівня прокальцитоніну > 1,8 нг/мл є предиктором розвитку інфікування (RR=2,27; 95% ДІ=1,083-4,769; p=0,02).

### Результати

Застосування улінастатину протягом перших 5-ти днів у дослідній групі дозволило знизити рівень інтерлейкін-1 з  $23,64 \pm 4,13$  до  $8,71 \pm 2,49$  пг/мл (p=0,001;  $\alpha=0,05$ ), інтерлейкін-6 - з  $29,72 \pm 4,27$  до  $12,43 \pm 2,36$  пг/мл (p=0,001;  $\alpha=0,05$ ). Улінастатин у поєднанні із ранньою ресусцитацією Рінгер-лактатом у пацієнтів дослідної групи зменшив прояви дисфункції органів чи прогресування поліорганної недостатності протягом 5-ти днів (табл. 1).

Зміни проявів дисфункції органів чи прогресування поліорганної недостатності з 1-го до 5-го дня захворювання також відображені в зміні відповідних лабораторних параметрів. У дослідній групі було зареєстровано

Таблиця 2. Зміни лабораторних показників з 1-го до 5-го дня захворювання.

Показники	дні	Дослідна група (середнє $\pm\sigma$ )	Контрольна група (середнє $\pm\sigma$ )
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	День 1	135 $\pm$ 27	188 $\pm$ 71
	День 5	260 $\pm$ 117	122 $\pm$ 33,8
Креатинін (ммоль/л)	День 1	148,5 $\pm$ 61,9	150,3 $\pm$ 70,7
	День 5	132,6 $\pm$ 79,6	203,3 $\pm$ 88,4
Загальний білірубін (ммоль/л)	День 1	66,7 $\pm$ 47,9	35,9 $\pm$ 18,8
	День 5	49,6 $\pm$ 44,5	51,3 $\pm$ 34,2
Лейкоцити (10 <sup>9</sup> /л)	День 1	19 $\pm$ 5,3	17,6 $\pm$ 3,5
	День 5	14,3 $\pm$ 4,9	21,9 $\pm$ 5,5
Тромбоцити (10 <sup>9</sup> /л)	День 1	68 $\pm$ 12	82 $\pm$ 26
	День 5	126 $\pm$ 35	66 $\pm$ 29
Протромбіновий час (сек)	День 1	19,2 $\pm$ 1,6	17,4 $\pm$ 2,3
	День 5	14,8 $\pm$ 2	18,9 $\pm$ 3,7

но покращення показників у вигляді регресії (табл. 2).

Серед пацієнтів, у яких проводили ресусцитацію 0,9% розчином натрію хлорид, без використання улінастатину, констатовано зростання рівня запалення та посилення циклонінової бурі протягом перших 5-ти днів. Рівень інтерлейкіну-1 підвищився з  $23,45 \pm 4,21$  до  $28,28 \pm 3,24$  пг/мл (p=0,001;  $\alpha=0,05$ ), інтерлейкіну-6 - з  $28,65 \pm 4,21$  до  $36,48 \pm 3,24$  пг/мл (p=0,001;  $\alpha=0,05$ ). При цьому у пацієнтів контрольної відмічали наростання дисфункції органів чи прогресування поліорганної недостатності.

Застосування ресусцитації розчином Рінгера-лактату в поєднанні із улінастатином протягом 5-ти днів сприяло зниженню рівня прокальцитоніну в 1,8 разів ( $2,89 \pm 0,88$  порівняно із  $1,8 \pm 0,23$  нг/мл; p=0,001;  $\alpha=0,05$ ). Рівень СРБ за період застосування улінастатину зменшився на 41,68 ( $267,28 \pm 114,11$  порівняно із  $225,6 \pm 84,9$  нг/л; p=0,01;  $\alpha=0,05$ ). Наявність двох незалежних вибірок дає можливість здійснити оцінку ефективності результатів лікування. Виявлено статистично значущу різницю рівня прокальцитоніну у порівнюваних групах на 10-ту добу ( $1,83$  порівняно із  $3,32$  нг/мл; p=0,001;  $\alpha=0,05$ ), на 15-ту добу ( $1,15$  порівняно із  $1,83$  нг/мл; p=0,001;  $\alpha=0,05$ ) та на 45-ту добу ( $0,35$  порівняно із  $0,55$  нг/мл; p=0,001;  $\alpha=0,05$ ) (рис. 1). Дані показники підтвер-

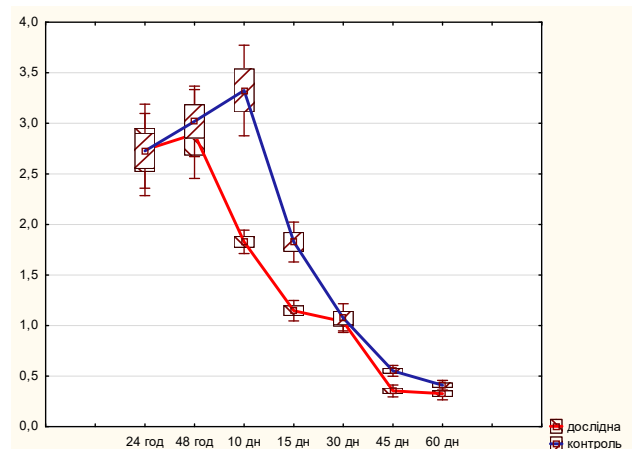


Рис. 1. Порівняння динаміки рівня прокальцитоніну серед пацієнтів із ожирінням.

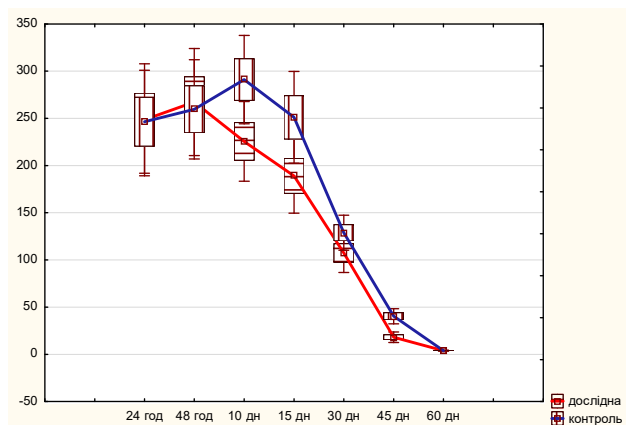


Рис. 2. Порівняння динаміки рівня СРБ серед пацієнтів із ожирінням.

джують ефект даного методу лікування шляхом зниження ризику рівня інфікування. Про ефективність раннього емпіричного застосування улінастатину та ресусцитації Рінгером-лактат у пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням свідчить статистично значуща різниця рівня СРБ у порівнюваних групах на 10-ту добу ( $p=0,035$ ;  $\alpha=0,05$ ) (рис. 2).

Внутрішньолікарняна смертність була значно нижчою у групі, що отримувала улінастатин (16% порівняно із 69,6%;  $p=0,0003$ ;  $\alpha=0,05$ ). Значно менша частка пацієнтів (24% порівняно із 73,9%;  $p=0,0005$ ;  $\alpha=0,05$ ) із поліорганною недостатністю серед дослідної групи. Дисфункція органів була купована на 5-ту добу серед пацієнтів, що приймали улінастатин. Тривалість перебування в стаціонарі становила  $49,7 \pm 4,2$  ліжко-дні, натомість у групі порівняння -  $56,67 \pm 5,84$  ліжко-дні ( $p=0,01$ ;  $\alpha=0,05$ ).

### Обговорення

Передчасна активація травних ферментів (особливо, трипсиногену в трипсин) в ацинарних клітинах підшлункової залози є ключовою подією в ранньому патогенезі гострого панкреатиту, що призводить до аутоотравлення підшлункової залози. Це пов'язано з ранньою запальною реакцією в підшлунковій залозі, що характеризується активацією ядерного фактора каппа В (NF $\kappa$ B) та виробленням цитокінів у ацинарних клітинах. Як наслідок, запальні клітини, включаючи нейтрофіли та моноцити, активуються і рекрутуються в підшлункову залозу, збільшуючи пошкодження залози, а також запалення. Нейтрофільні ферменти, що руйнують тканини, особливо еластаза, спричиняють порушення кровоносних судин, що спричиняє крововилив [5, 14, 22, 26, 30]. Іншим наслідком місцевого запалення є активація ендотелію та травма, що призводить до збільшення судинної проникності, активації коагуляції та збільшення рекрутування лейкоцитів, додатково посилюючи запалення та приводячи до системного поширення, що супроводжується підвищенням рівня цитокінів у системному кровообігу.

Рівні прозапальних цитокінів та білків гострої фази в системному кровообігу позитивно корелюють із тяжкістю гострого панкреатиту. Системна дисфункція ендотелію може також проявлятися як дифузна активація згортання крові з клінічно значущими тромботичними ускладненнями. Коагуляція та запалення додатково служать для посилення один одного, що веде до порочного кола [5, 8, 9, 24].

У даний час не існує специфічної терапії для лікування гострого панкреатиту, спрямованої на запальний каскад або систему коагуляції. Наразі лікування гострого панкреатиту є лише допоміжним і включає початкову ресусцитацію рідиною, знеболюючі засоби, підтримку харчування (ентерально або парентерально). Однак відсутній спосіб лікування, який може зупинити продовження "самоперетравлення" підшлункової залози та послабити системне запалення. Це підкреслило необхідність нових варіантів лікування, щоб змінити перебіг захворювання та пов'язаний з ним результат. Чун-Чіа Чень та ін. (2007) запропонував потенційну роль таких антипротеазів як улінастатин, апротинін, нафамостат мезилат та габексат мезилат у лікуванні гострого панкреатиту. Цей сприятливий ефект може бути пов'язаний із модуляцією реакції запального цитокіну [7].

Улінастатин інгібує різні серинові протеази, беручи участь у розвитку запалення (як місцевого, так і системного) та системи коагуляції. Ці протеази включають трипсин, тромбін, хімотрипсин, калікреїн, плазмін, еластазу, катепсин G та фактори IXa, Xa, XIa та XIIa. Улінастатин може благотворно впливати на прогресування гострого панкреатиту через інгібування цих ферментів. Він діє як засіб для імунної модуляції для запобігання дисфункції органів та сприяння гемостазу [11, 20, 28]. Завдяки цим властивостям було вивчено його роль при сепсисі, гострій травмі легень та черепно-мозковій травмі.

Улінастатин також пригнічує запалення, пригнічуючи інфільтрацію нейтрофілів, вивільнення еластази та медіаторів запалення з нейтрофілів. Вважається також, що інгібує продукцію TNF- $\alpha$ , IL-1 та IL-6, можливо, шляхом придушення сигнального шляху MAPK [20].

S. Tani et al. (1988) [27], та T. Hirano, & T. Manabe (1993) [13] продемонстрували, що улінастатин змінив гістологічні пошкодження, включаючи інтерстиціальний набряк, вакуолізацію, некроз та запалення підшлункової залози на експериментальних моделях важкого перебігу гострого панкреатиту. Експериментальні дослідження показали його роль у стабілізації лізосом та мітохондрій, тим самим інгібуючи внутрішньоклітинне травлення, аутоліз та пошкодження тканин. Ці дослідження також повідомляли про потенційне запобігання колокалізації травних ферментів та лізосомних гідроліз. Він також запобігає порушенню енергетичного обміну підшлункової залози [13, 27]. Пізніші експериментальні дослідження [21, 29] також підтвердили сприятливий ефект улінастатину при гострому панкреатиті.

Недавній мета-аналіз, який включав 10 досліджень,

що оцінювали ефект улінастатину у азійських пацієнтів з гострим панкреатитом, виявив, що рівні сироваткових рівнів CRP, IL-6 та TNF- $\alpha$  суттєво знизилися після терапії улінастатином [31]. P. Abraham et al. (2013) [1] у багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні, яке включало 70 пацієнтів з важким гострим панкреатитом, повідомили про значно нижчий рівень смертності у 2,8% у тих, хто отримував лікування улінастатином, порівняно з 18,7% у групі плацебо. Вони також повідомили про значно нижчу частоту новоутворених дисфункцій органів у групі улінастатину (34,3% проти 90,6%,  $p=0,003$ ). Ці висновки були підтверджені нашим дослідженням.

Тривалість порушення функції підшлункової залози є ключовим фактором, що визначає ризик смерті або місцевих ускладнень при гострому панкреатиті. Органна недостатність часто розвивається на початку перебігу важкого панкреатиту. Найбільш поширеною дисфункцією органів є дихальна дисфункція, але також можуть

постраждати ниркова, печінкова, серцево-судинна, травна, неврологічна, коагуляційна, ендокринна або імунологічна системи [2, 23]. Вирішення дисфункції органів протягом 48 годин свідчить про хороший прогноз [16].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування ранньої ресусцитації Рінгер-лактатом в поєднанні із улінастатином покращило результати лікування важкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням, про що свідчить нижчий рівень внутрішньолікарняної смертності (16% порівняно із 69,6%;  $p=0,0003$ ;  $?=0,05$ ) та значно менша частка пацієнтів (24% порівняно із 73,9%;  $p=0,0005$ ;  $?=0,05$ ) із поліорганною недостатністю.

Таким чином, спроби полегшити порушення функції органів на початку гострого панкреатиту можуть покращити результат, що представлено в нашому дослідженні.

### References

- Abraham, P., Rodrigues, J., Moulick, N., Dharap, S., Chafekar, N., Verma, P. K., ... & Bakshi, G. (2013). Efficacy and safety of intravenous ulinastatin versus placebo along with standard supportive care in subjects with mild or severe acute pancreatitis. *J. Assoc. Physicians India*, 61 (8), 535-538. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24818336/>
- Afghani, E., Pandol, S. J., Shimosegawa, T., Sutton, R., Wu, B. U., Vege, S. S., ... & Mayerle, J. (2015). Acute pancreatitis - progress and challenges: a report on an international symposium. *Pancreas*, 44 (8), 1195-210. doi: 10.1097/MPA.0000000000000500
- Arlt, A., Erhart, W., Schafmayer, C., Held, H. C., & Hampe, J. (2014). Antibiosis of necrotizing pancreatitis. *Visceral Medicine*, 30 (5), 318-324. <https://doi.org/10.1159/000367948>
- Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., ... Vege, S. S. (2013). Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62 (1), 102-111. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- Bendersky, V. A., Mallipeddi, M. K., Perez, A., & Pappas, T. N. (2016). Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 9, 345-350. doi: 10.2147/CEG.S99824
- Bruno, M. J. (2016). Dutch Pancreatitis Study Group. Improving the outcome of acute pancreatitis. *Dig. Dis.*, 34 (5), 540-545. doi: 10.1159/000445257
- Chen, C. C., Wang, S. S., & Lee, F. Y. (2007). Action of antiproteases on the inflammatory response in acute pancreatitis. *JOP*, 8 (4), 488-494. Retrieved from <https://pancreas.imedpub.com/action-of-antiproteases-on-the-inflammatory-response-in-acute-pancreatitis.php?aid=2593>
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... & Moreno, R. (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.*, 41 (2), 580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
- Dumnicka, P., Maduzia, D., Ceranowicz, P., Olszanecki, R., Drozd, R., Kusnierz-Cabala, B. (2017). The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.*, 18 (2), 354. doi: 10.3390/ijms18020354
- Freeman, M., Gardner, T., Mayerle, J., Vege, S. S., Werner, J., Banks, P., ... & Zyromski, N. (2013). IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 13 (4, 2), e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063
- Fries, E., & Blom A. M. (2000). Bikunin - not just a plasma proteinase inhibitor. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 32 (2), 125-137. doi: 10.1016/s1357-2725(99)00125-9
- Greenberg, J. A., Hsu, J., Bawazeer, M., Marshall, J., Friedrich, J. O., Nathens, A., ... & McLeod, R. S. (2016). Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J. Surg.*, 59 (2), 128-40. doi: 10.1503/cjs.015015
- Hirano, T., & Manabe, T. (1993). Human urinary trypsin inhibitor, urinastatin, prevents pancreatic injuries induced by pancreaticobiliary duct obstruction with cerulein stimulation and systemic hypotension in the rat. *Arch. Surg.*, 128 (12), 1322-1329. doi: 10.1001/archsurg.1993.01420240030004
- Huan, C., Kim, D., Ou, P., Alfonso, A., & Stanek, A. (2016). Mechanisms of interleukin-22's beneficial effects in acute pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 7 (1), 108-116. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.108
- Janisch, N. H., & Gardner, T. B. (2016). Advances in management of acute pancreatitis. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 45 (1), 1-8. doi: 10.1016/j.gtc.2015.10.004
- Johnson, C. D., & Abu-Hilal, M. (2004). Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*, 53 (9), 1340-1344. doi: 10.1136/gut.2004.039883
- Kebkalo, A., Tkachuk, O., & Reyti, A. (2019). Features of the course of acute pancreatitis in patients with obesity. *Poľ. Przegl. Chir.*, 91 (6), 28-34. doi: 10.5604/01.3001.0013.4147
- Kebkalo, A., Tkachuk, O., & Reiti, A. (2019). Peculiarities of Clinical Indices, Duration and Complication of Acute Pancreatitis in Patients with Comorbid Obesity. ISSN 2306-4269. *Lviv Clinical Bulletin.*, 2 (26)-3(27), 16-23. DOI: 10.25040/lkv2019.02.016
- Kitagawa, M., & Hayakawa, T. (2007). Antiproteases in the treatment of acute pancreatitis. *JOP*, 8 (4), 518-525. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625309/>
- Linder, A., & Russell, J. A. (2014). An exciting candidate therapy for sepsis: ulinastatin, a urinary protease inhibitor. *Intensive Care Med.*, 40 (8), 1164-1167. doi: 10.1007/s00134-014-3366-9
- Maciejewski, R., Burdan, F., Burski, K., Madej, B., Ziemiakowicz, R., Dabrowski, A., & Wallner, G. (2005). Selected biochemical

- parameters and ultrastructural picture of pancreas due to ulinastatin treatment of experimental acute pancreatitis. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 56 (4), 305-311. doi: 10.1016/j.etp.2004.09.001
22. Meher, S., Mishra, T. S., Sasmal, P. K., Rath, S., Sharma, R., Rout, B., ... & Sahu, M. K. (2015). Role of biomarkers in diagnosis and prognostic evaluation of acute pancreatitis. *J. Biomarkers*, 2015, 519534. doi: 10.1155/2015/519534
23. Pandol, S. J., Saluja, A. K., Imrie, C. W., & Banks, P. A. (2007). Review in basic and clinical gastroenterology. *Gastroenterology*, 132, 1127-1151. doi:10.1053/j.gastro.2007.01.055
24. Schouten, M., Wiersinga, W. J., Levi, M., & Van Der Poll, T. (2008). Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J. Leukoc. Biol.*, 83 (3), 536-545. doi: 10.1189/jlb.0607373
25. Srinivasan, G., Venkatakrishnan, L., Sambandam, S., Singh, G., Kaur, M., Janarthan, K., ... & John, J. (2016). Current concepts in the management of acute pancreatitis. *J. Family Med. Prim. Care*, 5 (4), 752-758. DOI: 10.4103/2249-4863.201144
26. Surati, K., Suthar, K., Shah, J., & Parekh, B. (2014). A study of recent trends in acute pancreatitis. *Int. J. Med. Sci. Public. Health*, 3 (1), 63-68. DOI: 10.5455/ijmsph.2013.011020131
27. Tani, S., Otsuki, M., Itoh, H., Nakamura, T., Fujii, M., Okabayashi, Y., ... & Baba, S. (1988). The protective effect of the trypsin inhibitor urinastatin on cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas*, 3 (4), 471-476. doi: 10.1097/00006676-198808000-00017
28. Umeadi, C., Kandeel, F., & Al-Abdullah, I. H. (2008). Ulinastatin is a novel protease inhibitor and neutral protease activator. *Transplantation Proceedings*, 40 (2), 387-389. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.01.034
29. Wallner, G., Solecki, M., Ziemiakowicz, R., Cwik, G., Dyndor, P., & Maciejewski, R. (2013). Morphological changes of the pancreas in course of acute pancreatitis during treatment with ulinastatin. *Pol. Przegl. Chir.*, 85 (3), 114-122. DOI: 10.2478/pjs-2013-0020
30. Yang, Z. W., Meng, X. X., & Xu, P. (2015). Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *J. Cell Mol. Med.*, 19 (11), 2513-2520. doi: 10.1111/jcmm.12639
31. Zhang, C., Wang, Y., Fu, W., Zhang, W., Wang, T., & Qin, H. (2016). A meta-analysis on the effect of ulinastatin on serum levels of C-reactive protein, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in Asian patients with acute pancreatitis. *Genet. Test Mol. Biomarkers*, 20 (3), 118-124. doi: 10.1089/gtmb.2015.0192

## ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ РЕСУСЦИТАЦИИ И ВЛИЯНИЕ УЛИНАСТАТИНА НА ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Ткачук А.В., Кебкало А.

**Аннотация.** Ожирение - проблема третьего тысячелетия. Известно, что ожирение - фактор развития различных заболеваний, в том числе острого панкреатита. Ожирение является провоспалительным состоянием с повышенным уровнем таких провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL) IL-10, IL-6, IL-1 в. Острый панкреатит также заболевание, в основе патогенеза которого лежит цитокиновая реакция и аутолиз. Таким образом, на фоне уже сложившегося воспалительного ответа еще больше усиливается и повышается воспалительная реакция, а уровень провоспалительных цитокинов достигает критических показателей. Цель - изучить влияние улинастатина на тяжелое течение острого панкреатита у пациентов с ожирением. Для опровержения или подтверждения гипотезы среди пациентов с тяжелым острым панкреатитом и ожирением (средний показатель ИМТ составил  $37,48 \pm 2,19 \text{ кг / м}^2$ ) рандомизировано было выделено две группы. В первой группе (опытная), насчитывавшая 18 пациентов, выполняли "step-up approach" методику. Во второй группе (контроль), общее количество которых составило 18 пациентов, применяли стандартный алгоритм лечения. В опытной группе предложено применение ранней ресусцитации Рингер-лактатом и улинастатина в первые 5 дней заболевания. Препарат вводили в дозе 200 000 МЕ путем внутривенной инфузии в течение 1:00 3 раза в сутки в течение 5 дней. В группе контроля ресусцитацию проводили 0,9% раствором натрия хлорид без применения улинастатина. Апробацию гипотезы осуществляли контролем прокальцитона и С-реактивного белка, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 во временном промежутке 24 часа, 48 часов, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 и 60 дней. Выбор показателей прокальцитонина и СРБ был осуществлен путем расчета относительного риска, так как уровень СРБ  $>200 \text{ мг / л}$  свидетельствовал о сохранении тяжелого течения заболевания ( $RR=2,07$ ;  $95\% \text{ ДИ}=1,65-2,59$ ;  $p=0,01$ ), а увеличение уровня прокальцитонина  $>1,8 \text{ нг / мг}$  является предиктором развития инфицирования ( $RR=2,27$ ;  $95\% \text{ ДИ}=1,083-4,769$ ;  $p=0,02$ ). Применение улинастатина течение первых 5 дней в опытной группе позволило снизить уровень интерлейкин-1 с  $23,64 \pm 4,13$  до  $8,71 \pm 2,49 \text{ пг / мл}$  ( $p=0,001$ ;  $\alpha=0,05$ ), интерлейкин-6 - с  $29,72 \pm 4,27$  до  $12,43 \pm 2,36 \text{ пг / мл}$  ( $p=0,001$ ;  $\alpha=0,05$ ). Применение ресусцитации раствором Рингер-лактата в сочетании с улинастатином течение 5-ти дней способствовало снижению уровня прокальцитонина в 1,8 раза ( $2,89 \pm 0,88$  по сравнению с  $1,8 \pm 0,23 \text{ нг / мг}$ ,  $p=0,001$ ;  $\alpha=0,05$ ). Уровень СРБ за период применения улинастатина уменьшился на 41,68 ( $267,28 \pm 114,11$  по сравнению с  $225,6 \pm 84,9 \text{ мг / л}$ ,  $p=0,01$ ;  $\alpha=0,05$ ). Внутрибольничная смертность была значительно ниже в группе, получавшей улинастатин (16% по сравнению с 69,6%;  $p=0,0003$ ;  $\alpha=0,05$ ). Значительно меньшая доля пациентов (24% по сравнению с 73,9%;  $p=0,0005$ ;  $\alpha=0,05$ ) с полиорганной недостаточностью среди опытной группы. Дисфункция органов была купирована на 5-е сутки у пациентов, принимавших улинастатин. Продолжительность пребывания в стационаре составила  $49,7 \pm 4,2$  койко-дня, зато в группе сравнения -  $56,67 \pm 5,84$  койко-дня ( $p=0,01$ ;  $\alpha=0,05$ ). Таким образом, применение ранней ресусцитации Рингер-лактата в сочетании с улинастатином улучшило результаты лечения тяжелого течения острого панкреатита у пациентов с ожирением.

**Ключевые слова:** панкреатит, ожирение, улинастатин.

## THE EFFECT OF EARLY RESUSCITATION AND ULINASTATIN ON THE SEVERE ACUTE PANCREATITIS IN OBESE PATIENTS

Ткачук О., Кебкало А.

**Annotation.** Obesity is a problem of the third millennium. It is known that obesity is a major factor in the development of various diseases, including acute pancreatitis. Obesity itself is a pro-inflammatory condition with elevated levels of the

following pro-inflammatory cytokines: tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL) IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$ . Acute pancreatitis is also a disease based on the pathogenesis of the cytokine reaction and autolysis. Thus, against the background of the already formed inflammatory response, the inflammatory response intensifies and increases, and the level of pro-inflammatory cytokines reaches critical values. The purpose is to study the effect of ulinastatin on the severe acute pancreatitis in obese patients. To refute or confirm the hypothesis among patients with severe acute pancreatitis and obesity (BMI was  $37.48 \pm 2.19 \text{ kg / m}^2$ ), two groups were randomized. In the first group (experimental) of 18 patients, a step-up approach was performed. In the second group (control), the total number of which was 18 patients, a standard treatment algorithm was performed. The experimental group suggested the use of early resuscitation with Ringer's lactate and ulinastatin in the first 5 days of the disease. The drug was administered at a dose of 200,000 IU by intravenous infusion for 1 hour 3 times a day for 5 days. In the control group, resuscitation was performed with 0.9% sodium chloride solution without the use of ulinastatin. Hypothesis was tested by monitoring procalcitonin and C-reactive protein, interleukin-1 and interleukin-6 over a period of 24 hours, 48 hours, 10 days, 15 days, 30 days, 45 and 60 days. The choice of procalcitonin and CRP was made by calculating the relative risk, as the level of CRP  $> 200 \text{ mg / l}$  indicated the preservation of severe disease (RR=2.07; 95% CI=1.65-2.59;  $p=0.01$ ), and an increase in procalcitonin  $> 1.8 \text{ ng / mg}$  was a predictor of infection (RR=2.27; 95% CI=1.083-4.769;  $p=0.02$ ). The use of ulinastatin during the first 5 days in the experimental group reduced the level of interleukin-1 from  $23.64 \pm 4.13$  to  $8.71 \pm 2.49 \text{ pg / ml}$  ( $p=0.001$ ;  $\alpha=0.05$ ), interleukin-6 - from  $29.72 \pm 4.27$  to  $12.43 \pm 2.36 \text{ pg / ml}$  ( $p=0.001$ ;  $\alpha=0.05$ ). The use of resuscitation with Ringer's lactate solution in combination with ulinastatin for 5 days helped to reduce the level of procalcitonin in 1.8 times ( $2.89 \pm 0.88$  compared with  $1.8 \pm 0.23 \text{ ng / mg}$ ;  $p=0.001$ ;  $\alpha=0.05$ ). The level of CRP during the period of ulinastatin decreased by 41.68 ( $267.28 \pm 114.11$  compared with  $225.6 \pm 84.9 \text{ mg / l}$ ;  $p=0.01$ ;  $\alpha=0.05$ ). In-hospital mortality was significantly lower in the ulinastatin group (16% vs. 69.6%;  $p=0.0003$ ;  $\alpha=0.05$ ). Significantly lower proportion of patients (24% compared to 73.9%;  $p=0.0005$ ;  $\alpha=0.05$ ) with multiple organ failure among the study group. Organ dysfunction was acquired on day 5 among patients taking ulinastatin. The length of hospital stay was  $49.7 \pm 4.2$  bed-days, while in the comparison group -  $56.67 \pm 5.84$  bed-days ( $p=0.01$ ;  $\alpha=0.05$ ). Thus, the use of Ringer-lactate early resuscitation in combination with ulinastatin has improved the treatment of severe acute pancreatitis in obese patients.

**Keywords:** pancreatitis, obesity, ulinastatin.