

УДК 617.089-844.-615.034

https://doi.org/10.33619/2414-2948/102/40

УЛИНАСТАТИТ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

©Цой О. Г., ORCID: 0009-0007-1181-3129, SPIN-код: 7981-5707, д-р мед. наук,
Медицинский университет Астана, г. Астана, Казахстан

©Мамакеев К. М., д-р мед. наук, Национальный хирургический центр,
г. Бишкек, Кыргызстан

©Кожжахметов С. К., ORCID: 0000-0002-0075-0376, канд. мед. наук,
Медицинский университет Астана, г. Астана, Казахстан

©Рустемова К. Р., ORCID: 0000-0002-8853-9267, SPIN-код: 2236-4076, д-р мед. наук,
Медицинский университет Астана, Казахстан

©Тельманова Ж. Б., ORCID: 0000-0002-2364-6520, Медицинский университет Астана,
г. Астана, Казахстан

©Жалгасбаев Ж. Г., ORCID: 0000-000-8270-3014, Национальный хирургический центр,
г. Бишкек, Кыргызстан

ULINASTATITIS IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS (LITERATURE REVIEW)

©Tsoi O., ORCID: 0009-0007-1181-3129, SPIN-code: 7981-5707, Dr. habil.,
Astana Medical University, NJSC, Astana, Kazakhstan

©Mamaakeev K., Dr. habil., National Surgical Center, Bishkek, Kyrgyzstan

©Kozhakhmetov S., ORCID: 0000-0002-0075-0376, Ph.D.,
Astana Medical University, NJSC, Astana, Kazakhstan.

©Rustemova K., ORCID: 0000-0002-8853-9267, SPIN-code: 2236-4076, Dr. habil.,
Astana Medical University, NJSC, Astana, Kazakhstan. rustemovaki@mail.ru

©Telmanova Zh., Astana Medical University, NJSC, Astana, Kazakhstan.

©Zhalgasbaev Zh., ORCID: 0000-000-8270-3014, National Surgical Center,
Bishkek, Kyrgyzstan

Аннотация. Сделан обзор зарубежной литературы по применению ингибитора протеаз — улинастатина в комплексном консервативном лечении и профилактики острого панкреатита. Показана клиничко-лабораторная эффективность препарата в плане предотвращения перехода неинфицированного панкреонекроза в осложненную гнойно-некротическую форму с развитием абдоминального сепсиса, а также влияние на результаты лечения и летальность. Приведены существующие схемы и режимы применения. В последние годы были представлены значительные научные достижения в области лечения острого панкреатита, особенно в контексте его деструктивных форм. Результаты многочисленных исследований позволили сформулировать рекомендации, направленные на оптимизацию подходов к лечению и улучшение прогноза этого состояния. Исследования выявили ключевые факторы, влияющие на прогноз и исход лечения острого панкреатита, включая степень деструкции поджелудочной железы, клинические и лабораторные характеристики пациентов, а также осложнения, связанные с различными методами лечения. Эти данные позволят хирургам разрабатывать индивидуальные стратегии лечения, учитывая особенности каждого случая. Улинастатин является не только ингибитором протеаз, но обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. По результатам многочисленных зарубежных исследований доказана высокая клиничко-лабораторная эффективность улинастатина в комплексной лекарственной терапии острого панкреатита. А

также предупреждении его и (или) гиперферментемии при ЭРХПГ и расширенных операциях на органах панкреато-дуоденальной зоны. Улинастатин наиболее эффективен при отечной форме острого панкреатита и асептическом панкреонекрозе. При инфицированном панкреонекрозе с выраженной органной системной недостаточностью или формировании гнойно-некротических очагов в забрюшинном пространстве (абдоминальном сепсисе) препарат не эффективен.

Abstract. The purpose of this literature review is to assess the completeness and significance of recent research on the treatment of a destructive form of pancreatitis for public health and scientific achievements, highlighting areas that require further detailed study. A review of foreign literature on the use of the protease inhibitor ulinastatin in the complex conservative treatment and prevention of acute pancreatitis is made. The clinical and laboratory effectiveness of the drug in preventing the transition of uninfected pancreatic necrosis into a complicated purulent-necrotic form with the development of abdominal sepsis, as well as the effect on treatment results and mortality, has been demonstrated. Existing schemes and modes of application are given. In recent years, significant scientific achievements have been presented in the field of treatment of acute pancreatitis, especially in the context of its destructive forms. The results of numerous studies have made it possible to formulate recommendations aimed at optimizing treatment approaches and improving the prognosis of this condition. Studies have identified key factors affecting the prognosis and outcome of treatment of acute pancreatitis, including the degree of destruction of the pancreas, clinical and laboratory characteristics of patients, as well as complications associated with various treatment methods. These data will allow surgeons to develop individual treatment strategies, taking into account the specifics of each case. Ulinastatin is not only a protease inhibitor, but also has anti-inflammatory and immunomodulatory properties. Based on the results of numerous foreign studies, the high clinical and laboratory effectiveness of ulinastatin in the complex drug therapy of acute pancreatitis has been proven. And also, to prevent it and/or hyperfermentemia during ERCP and extended operations on the organs of the pancreato-duodenal zone. Ulinastatin is most effective in the edematous form of AP and aseptic pancreatic necrosis. In case of infected pancreonecrosis with severe organ-systemic failure or the formation of purulent-necrotic foci in the retroperitoneum (abdominal sepsis), the drug is not effective.

Ключевые слова: улинастатин, острый панкреатит, панкреонекроз, ингибитор протеаз, лекарственная терапия, инфекционные осложнения, летальность.

Keywords: ulinastatin, acute pancreatitis, pancreatic necrosis, protease inhibitor, drug therapy, infectious complications, mortality.

В большинстве случаев острое воспаление поджелудочной железы (ПЖ) ограничивается локальным серозным воспалением, которое при назначении симптоматической консервативной терапии, как правило, принимает abortивный характер. Однако у 15-20% больных острый панкреатит трансформируется в некротическую форму (панкреонекроз), распространяется на прилежащие ткани, имеет тяжелое течение с выраженным интоксикационным синдромом, дисфункцией других органов и систем и присоединением инфекции вплоть до развития абдоминального сепсиса [1.2]. В связи с таким различием по морфологическим характеристикам, патогенезу, клинической картине в зависимости от тяжести заболевания - летальность при ОП колеблется в широких пределах – от 0-3,1% при

легких отечных формах до 80% при тяжелых деструктивных с инфекционными осложнениями [3-7].

В патогенезе острого панкреатите (ОП) одним из основных патогенетических механизмов считается спонтанная активация трипсина, приводящая к ферментному аутолизу паренхимы ПЖ и активации других ферментов с индукцией системного воспалительного ответа (СВО), при активном участии иммунцитов. Это приводит к тромбозу сосудов, ишемии и некрозу (очаговому, субтотальному или тотальному) железы [8]. При этом защитные механизмы не способны противостоять спонтанной агрессии трипсина и других протеолитических ферментов (химотрипсина, протеаз) – токсическая энзимопатия, что является предиктором активации других ферментов, калликреин-кининовой системы, компонентов комплемента, каскада коагуляции и др. патологических реакций, итогом которых является «уклонение» активированных ферментов в кровь и лимфу, а также распространение процесса за пределы железы в забрюшинное пространство, что совместно с токсинами и другими биологически активными веществами (кининами, гистамином и др.) составляет основу эндотоксикоза при ОП [8, 9].

То есть, важнейшим триггером патогенеза ОП – трипсин. Активация трипсиногена происходит под действием клеточной цитокиназы, выходящим во внеклеточное пространство вместе с трипсиногеном при повреждении ацинозных клеток ПЖ, а также фосфолипазы А и липазы, вызывающих липолиз и жировой некроз со смещением рН в кислую сторону [9-13]. Исход зависит от состояния системы «трипсин-ингибитор» [10]. Поэтому ингибиторы протеаз могут блокировать нарастающее самопереваривание (аутоаутолиз) клеток ПЖ, снизить активность воспалительной реакции и интенсивность коагулопатии.

Как указывает С. А. Булгаков [14], эффективность ни одного из пептидных препаратов, применяемых в панкреатологии, в том числе октреотида (аналога сандостатина) не имеет достаточной доказательной базы [15]. В этой связи в США и странах Западной Европы практически отказались от их использования в клинической практике. Об этом же говорится в статье Ю. С. Винник [16], где утверждается, что при ОП, якобы, результаты систематического обзора свидетельствуют об отсутствии значимого (очевидно, достоверного) влияния на летальность и частоту развития гнойных осложнений лекарственных средств, снижающих ферментативную активность ПЖ (атропина, глюкагона, циметидина, соматостатина и его аналогов), а также ингибиторов протеаз (габексата, инипрола, улинастатина, апротинина). При этом авторы ссылаются всего на одно зарубежное исследование [17], и в качестве веского аргумента считают отсутствие в Международных клинических рекомендациях возможности эффективной медикаментозной терапии при ОП [2].

Однако здесь же одновременно авторы [16] указывают на методологические ограничения и неточности, имеющиеся у зарубежных исследователей. Утверждают, что, по результатам многофакторного статистического анализа, российские ученые доказали значение октреотида в уменьшении частоты развития субтотальных и тотальных форм ОП, а также сокращения летальности. При этом увеличение выживаемости больных тяжелым ОП не сопровождалось ростом частоты инфекционных осложнений [18].

Также авторы цитируемой обзорной статьи [16] ссылаются на многоцентровое исследование, проведенное в крупнейших клиниках Китая, согласно результатам которого, более высокая частота развития местных инфекционных осложнений имеет место среди больных ОП, не получавших соматостатин или его аналоги [19].

Как видим, рассматриваемый фрагмент обзорной статьи Ю. С. Винник [16] не является систематическим обзором с каким-либо метаанализом. Авторы приводят противоречивые

данные единичных литературных источников. Очевидно, они не знакомы с цитируемыми выше многочисленными исследованиями зарубежных авторов, посвященных применению улинастатина при лечении ОП, в первую очередь, это работы G. Wang [20], L. Meng [21] и др.

Улинастатин (ингибитор мочевого трипсина – ИМП, ингибитор трипсина в моче, бикунин) — мультивалентный ингибитор сериновых протеаз (пептида) типа Купитца (химотрипсина, трипсина, тромбина, плазмина, эластазы, катепсина G), а также отдельных факторов свертывания крови [22-24].

У человека содержится в крови и моче. Является термо- и кислотостойким гликопротеином. Предшественник его - высокомолекулярный интер- α -ингибитор трипсин, который в норме синтезируется гепатоцитами [25, 26].

Как известно, при воспалении происходит выброс внутриклеточных протеаз из нейтрофильных гранулоцитов (НГ), макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток, клеток эпителия и эндотелия сосудов. Активированная нейтрофильная протеаза-эластаза расщепляет интер- α -ингибитор трипсин, превращая его в улинастатин [27, 28] — позитивный белок острой фазы воспаления [29], уровень и экспрессия его гена в плазме крови возрастают [30].

Основные эффекты и механизмы действия улинастатина приводятся в обзоре Е. Н. Клигуненко [13]. Следует особо отметить, что улинастатин является не только мощным ингибитором протеаз, что, само по себе, крайне важно при купировании ОП, но и обладает полипотентными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [24, 31] биосубстратом. А ОП, как и любое другое воспалительное заболевание, является, по сути, сосудисто-мезенхимальной реакцией организма.

При различных тяжелых септических состояниях улинастатин снижает уровень трипсина [32] и интер- α -ингибитора трипсина [33] в сыворотке крови и органах. Ингибируя сывороточные протеазы, обладая противовоспалительным и иммуномодулирующими свойствами он предотвращает органные повреждения и полиорганную дисфункцию. Основные механизмы противовоспалительного действия улинастатина (клеточные, цитокиновые, молекулярные) следующие: антипротеазное действие в отношении трипсина, химотрипсина, что крайне важно в плане генеза ОП, а также других сериновых протеаз; подавление выхода НГ из сосудистого русла в очаг воспаления выброса ими эластазы и других медиаторов воспаления; ингибция Р-селектина — молекул клеток адгезии на поверхности активированных эндотелиоцитов и тромбоцитов; ингибция продукции провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, Р-селектина [22, 34-37]; увеличение количества иммунорегуляторных Т-лимфоцитов, а также повышение синтеза и продукции противовоспалительного цитокина IL-10, IL-13 [22,34-36]; стабилизация мембран лизосом [24]; подавление факторов свертывания крови IX α , X α , XII α [22, 23, 34, 38], снижение комплекса тромбин-антитромбин [34, 35]; повышение в сыворотке крови фибриногена и продуктов его распада, что способствует улучшению капиллярного кровотока, снижению коагулопатии и ДВС-синдрома [30]. Улинастатин ингибируя сывороточные протеазы и обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, предотвращая тем самым органно-системную дисфункцию [13, 24, 34, 35].

Улинастатин в лечении и профилактики острого панкреатита

В последние десятилетие появились работы иностранных авторов (Китай, Япония, Корея, Индия, Украина), посвященные использованию улинастатина в комплексной терапии и профилактике ОП [13, 39], включая рандомизированные клинические исследования [40], а также многоцентровые и двойные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования [24, 41, 42]. Сразу же следует отметить, что улинастатин, как и любое другое

лекарственное средство, не является каким-то сверхэффективным универсальным препаратом для лечения абсолютно всех клинико-морфологических форм острого панкреатита. Хотя, несомненно, при панкреатите – это не симптоматический, а патогенетически направленный ингибитор протеаз. Так, Е. Н. Клигуненко с соавт. [13] применяли улинастатин в следующих случаях ОП [43]: в начальном периоде ОП алиментарного, алкогольного или билиарного генеза; при отечной или некротической неинфицированной формах ОП с наличием ферментативного асцита и острых жидкостных образований в проекции ПЖ; при наличии полиорганной дисфункции.

Как видим, это относительно легкие формы заболевания, как правило, с благоприятным исходом. Критериями же исключения для использования улинастатина авторы выбрали более тяжелые осложненные случаи ОП: наличие в анамнезе панкреонекроза; острый травматический или послеоперационный панкреатиты; некротическая инфицированная форма ОП; случаи с прогрессирующей полиорганной недостаточностью.

J. Y. Lagoo [39] провели ретроспективный анализ результатов лечения больных ОП. По их данным, 25 пациентам в комплексной консервативной терапии назначали улинастатин внутривенно по 200 тыс. МЕ каждые 12 часов в течение 5 суток. При этом у этих больных (основная группа) была достоверно реже развивался синдром полиорганной недостаточности (24% против 73,9%), ниже госпитальная летальность (16% против 69,6%). До 5 суток наблюдения статистически значимо чаще восстанавливалась функция дыхательной (11% против 48%), и гемокоагуляционной (10% против 83%) систем.

G. Wang [20] провели сравнительное исследование эффективности соматостатина и в различных комбинациях сочетания его с улинастатином, габексатом и двумя последними вместе при лечении ОП. Авторы отметили, что соматостатин в качестве монопрепарата, в отличие от сочетания его с другими ингибиторами протеаз (улинастатином, габексатом), не сопровождалось снижением тяжести состояния по шкале APACHE-II, достоверным снижением сроков нормализации ЧСС, ЧД, концентраций сывороточной амилазы и глюкозы. У тех больных, у которых в комбинации препаратов был улинастатин, достоверно, по сравнению больных, которым он не назначался, реже имели место синдром полиорганной недостаточности (СПНО), частота осложнений и летальность. А также на 4-е сутки достоверно ниже уровень в сыворотке крови TNF α , IL-6, IL-8 (провоспалительных цитокинов), а IL-10 (противовоспалительного интерлейкина), наоборот, достоверно выше. Авторы делают вывод, что применение улинастатина улучшает состояние больных, уменьшает частоту развития СПОН, а также количество осложнений и летальность.

S. I. Hassan [44] при лечении 30 больных ОП применяли улинастатин внутривенно капельно в дозе 100 тыс. МЕ 2 раза в сутки, в течение 5 суток (основная группа). При этом уровень α -амилазы в сыворотке крови был всегда достоверно ниже, чем у больных контрольной группы: на 2 сутки — на 54,7%; на 3 сутки — на 74,1%; на 5 сутки — на 77,3%. В последние сроки наблюдения у больных основной группы концентрация α -амилазы нормализовалась, тогда как в контрольной группе больных была еще выше нормальных значений в 3 раза, Частота возникновения осложнений также снизилась до 6,7% против 40%.

Su-Qin Wang [42] применили ИМП в дозе 400 тыс. МЕ при лечении 91 больных тяжелым ОП. Авторы отмечают существенный противовоспалительный эффект был при использованного препарата, улучшение коагулопатии, уменьшение печеночной и почечной дисфункции, снижение инфекционных осложнений. Значительное сокращение сроков стационарного лечения, а также материальных и финансовых расходов на лечение.

G. D. Zhen [45] включали улинастатин в комплексную лекарственную терапию при лечении 141 больных ОП по 200 тыс. МЕ 2 раза в сутки в течение недели (основная группа).

По их данным, к концу лечения лейкоцитоз снижался до нормальных значений и был достоверно ниже, чем у больных контрольной группой, у которых он еще находился выше верхнего предела нормы. Также статистически значимо по сравнению с контролем были: концентрация альбумина в плазме выше, амилаза сыворотки крови и мочи ниже. При тяжелых формах ОП достоверно уменьшалась частота развития СПОН и летальность.

U. D. Manogajan [41] выполнили проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Больным основной группы улинастатин назначали в дозе 200 тыс. МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней. В результате достоверно более чем в два раза снижалась частота возникновения СПОН (с 44,4% до 20%), а летальность в 4 раза (с 32% до 8%).

L. Meng [21] провели сравнительное исследование лечебной эффективности при ОП октреотида (54 больных — контрольная группа) и октреотида в сочетании с улинастатином (54 больных - основная группа). Октреотид назначали в дозе 0,6 мг 1 раз в день, улинастатин - по 100 тыс. МЕ 2 раза в сутки. Препараты вводили внутривенно капельно в течение недели. По окончании курса у больных основной группы уровень эндотелина в сыворотке крови был достоверно ниже на 24,3%, чем в контроле, концентрация эндотоксина — на 52,9%. А содержание в крови иммуноглобулинов трех основных классов в основной группе было достоверно выше соответствующих показателей больных контрольной группой: IgA — на 14,5%, IgM — на 18,3%, IgG — на 11%. Частота клинического также улучшения достоверно была выше — 96,3% против 85,2%.

Е. Н. Клигуненко [13], дополнительно к протоколу стандартной интенсивной терапии [46] — контрольная группа 25 больных, назначали улинастатин 25 больным ОП в дозе 100 тыс. МЕ внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3-х дней (основная группа). На третьи сутки объем жидкости у больных основной группы уменьшился достоверно больше от исходного, чем в контрольной группе (61,5% против 44,3%); в связи с чем дренирование брюшной полости на 3-4 сутки было выполнено у 40% больных основной группы и у 68% — контрольной группы. Количество лейкоцитов в крови через сутки у больных основной группы снизилось у больных основной группы в 1,2 раза больше, чем в контрольной группе; на 5 сутки в основной группе лейкоцитоз снизился на 38,1% от исходного показателя, в контрольной — на 26%, т.е. почти в 1,5 раза сильнее у больных основной группы. Подобная динамика имела место в отношении палочкоядерного сдвига в лейкоцитарной формуле, который на 5 сутки у больных основной группы составлял $14,7 \pm 4,5\%$, в контрольной — $20,6 \pm 6,24$, т.е. по средним значениям также почти в 1,5 раза ниже у пациентов, получавших улинастатин. Относительная лимфопения более выраженную тенденцию к восстановлению также была у больных основной группы. ЛИИ снизился на 12,7% больше, чем в контроле. Показатели α -амилазы крови и диастазы мочи тоже сильнее снижались у больных основной группы. Диагноз ОП тяжелой степени к 3 суткам заболевания был подтвержден достоверно реже у больных основной группы, чем контрольной (в 48% случаев против 80%). Летальных исходов в основной группе не было, тогда как в контрольной умер каждый пятый больной — 20%. Длительность нахождения пациентов в ОИТ сократилась с $3,6 \pm 1,0$ до $2,3 \pm 0,9$ суток.

Профилактическое использование улинастатина

Улинастатин для профилактики ОП при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). R. Vedamanickam [47] назначали улинастатин непосредственно за 1 час перед ЭРХПГ внутривенно капельно в течение 10 минут, в дозе 100 тыс. МЕ. Авторы отмечают, что при этом достоверно реже наблюдалась гиперферментемия: уровень амилазы и липазы был в 3 раза ниже нормальных значений. Кроме того, у больных

достоверно реже после исследования развивался ОП: в 4,3% случаев против 17,3%, что имело место в контрольной группе больных, не получавших улинастатин.

Т. Цудзино [48] всем больным непосредственно перед первичной ЭРХПГ назначали улинастатин в дозе 150 000 ЕД внутривенно в течение 10 минут. Авторы отмечают, по сравнению с контрольной группой больных, достоверное снижение гиперферментемии (амилазы, липазы), а также частоты развития нетяжелого панкреатита (в 2,9% случаев в основной группе; у 7,4% обследуемых контрольной группы, получавших плацебо).

Т. Уэки [49] в проспективном рандомизированном исследовании сравнили эффективность улинастатина и габексата для профилактики панкреатита после ЭРХПГ. Улинастатин вводился внутривенно в дозе 150 000 ЕД за 1-1,5 часа до исследования и продолжался 22 часа после нее. В обеих исследуемых группах, панкреатит развился в 2,9% случаев и был нетяжелым. Различий в уровне ферментов ПЖ в сыворотке крови и болевого синдрома между сравниваемыми группами больных установлено не было.

К. Uemura [40] в своем рандомизированном клиническом исследовании использовали улинастатин с профилактической целью при панкреатодуоденэктомии 20 больным (основная группа) перед операцией препарат назначался внутривенно капельно. У этих больных достоверно реже, чем у пациентов контрольной группы, не получавших улинастатин (20 больных), наблюдалась гиперамилаземия, а также было статистически значимо меньше отделяемого по дренажам из брюшной полости.

При расширенной гемигепатэктомии Е. И. Белоусова [50] применяли улинастатин с целью снижения выраженности печеночной недостаточности. Препарат в дозе 100 тыс. МЕ во время операции, далее в той же дозе 2 раза в день с витамином К и глюкозой в течение 5 дней. в сочетании Являясь ингибитором сывороточных протеаз, улинастатин, снижает активацию лейкоцитов и высвобождение воспалительных цитокинов предупреждая развитие ишемически-реперфузионного повреждения. При этом снижался уровень АСТ, АЛТ и билирубина в сыворотке крови. Тем не менее, показатели периоперационной заболеваемости и длительность госпитализации больных не изменялись. По эффективности улинастатин сравним с гентаилом и используется также при лечении больных гепатоцеллюлярной карциномой, перенесших гепатэктомию [51].

Схемы и режимы использования улиностатина

При лечении ОП, зависимости от тяжести заболевания улинастатин назначают в дозе 100-200 тыс. МЕ внутривенно капельно каждые 12 часов в течение 5-7 дней. Только при относительно легком течении ОП препарат используют в дозе 100 тыс. МЕ в течение 3 дней [13]. В Китае при тяжелом ОП рекомендуется 4 ампулы препарата развести в 100 мл физиологического раствора и вводить внутривенно в течение 1-2 часов 3 раза в сутки, непрерывно на протяжении недели [24].

Для профилактики панкреатита улинастатин при ЭРПХГ применяют в дозе 100-150 тыс. МЕ непосредственно или за 1-1,5 часа перед исследованием.

Несмотря на доказанную многими исследователями высокую клинико-лабораторную эффективность улинастатина в комплексной консервативной терапии при ОП, имеются и противоположные мнения. Так. Ю. С. Винник [16] в уже цитированной выше своей обзорной статье утверждают, что при ОП, якобы, результаты систематического обзора свидетельствуют об отсутствии значимого (очевидно, достоверного) влияния на летальность и частоту развития гнойных осложнений применение лекарственных средств, снижающих ферментативную активность ПЖ (атропина, глюкагона, циметидина, соматостатина и его аналогов), а также ингибиторов протеаз (габексата, инипрола, улинастатина, апротинина).

Заключение

1. Улинастатин является не только ингибитором протеаз, но обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами.
2. По результатам многочисленных зарубежных исследований доказана высокая клиничко-лабораторная эффективность улинастаина в комплексной лекарственной терапии острого панкреатита. А также предупреждении его и/или гиперферментемии при ЭРХПГ и расширенных операциях на органах панкреато-дуоденальной зоны.
3. Улинастатин наиболее эффективен при отечной форме ОП и асептическом панкреонекрозе. При инфицированном панкреонекрозе с выраженной органной-системной недостаточностью или формировании гнойно-некротических очагов в забрюшинной пространстве (абдоминальном сепсисе) препарат не эффективен.

Список литературы:

1. Mole D. J., Olabi B., Robinson V., Garden O. J., Parks R. W. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records // *Нрб*. 2009. V. 11. №2. P. 166-170. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00038.x>
2. Janisch N. H., Gardner T. B. Advances in management of acute pancreatitis // *Gastroenterology Clinics*. – 2016. – Т. 45. – №. 1. – С. 1-8.
3. Брискин Б. С., Рабинков А. И., Рушанов И. И. Внутриаартериальная терапия в комплексном лечении острого панкреатита // *Хирургия*. 1989. №1. С. 68-73.
4. Вафин А. З., Байчоров Э. Х., Восканян С. Э., Гольпяпина И. А., Кузнецов О. Г., Шуршин Е. М. Внутриаартериальная регионарная перфузия при деструктивных формах острого панкреатита // *Вестник хирургии им. ИИ Грекова*. 1999. Т. 158. №1. С. 30-35. EDN: QMEWNH.
5. Дюжева Т. Г., Ахаладзе Г. Г., Чевокин А. Ю., Шрамко А. Л. Дифференцированный подход к диагностике и лечению острых жидкостных скоплений при панкреонекрозе // *Анналы хирургической гепатологии*. 2005. Т. 10. №3. С. 89-94. EDN: HSVKCB.
6. Демин Д. Б. и др. Малоинвазивная хирургия панкреонекроза-успехи и проблемы // *Вестник хирургии*. 2009. Т. 168. №5. С. 55.
7. Брагин А. Г. Регионарная внутриаартериальная лекарственная терапия в комплексном лечении больных деструктивным панкреатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 20 с.
8. Ситкин С. И., Силаев В. Н., Бозова Е. Ю., Токарева С. И. Современные подходы к лечению острого панкреатита (обзор международных рекомендаций) // *Верхневолжский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 14. – №. 1. С. 17-21. EDN: TQILEL.
9. Подолужный В. И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017. Т. 2. №4. С. 62-71.
10. Идиятова И. Ю., Кузьмина Л. К., Стяжкина С. Н. Острый панкреатит // *Международный студенческий научный вестник*. 2016. №6. С. 36-36.
11. Png L., Apte M. banks PA. Acute pancreatitis // *Lancet*. 2015. V. 386. P. 85-96.
12. Клигуненко Е. Н., Криштафор Д. А., Зозуля О. А. Эффективность ингибиторов протеаз при остром панкреатите // *Здоров'я України. Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія*. 2019. Т. 4. С. 13-15.
13. Папандопуло К. И., Авакимян В. А., Авакимян С. В. Острые и хронические заболевания поджелудочной железы. Краснодар. 2020. 105 с.

14. Булгаков С. А. Пептидные лекарства в панкреатологии: состояние проблемы и перспективы // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. №4. С. 30-34. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704130>
15. Heinrich S., Schäfer M., Rousson V., Clavien P. A. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms // Annals of surgery. 2006. V. 243. №2. P. 154-168. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197334.58374.70>
16. Винник Ю. С., Теплякова О. В., Ергулеева А. Д. Актуальные вопросы профилактики гнойных осложнений острого панкреатита // Новости хирургии. 2022. Т. 30. №3. С. 306-316. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2022.3.306>
17. Moggia E., Koti R., Belgaumkar A. P., Fazio F., Pereira S. P., Davidson B. R., Gurusamy K. S. Pharmacological interventions for acute pancreatitis // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. №4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011384.pub2>
18. Колотушкин И. А., Балныков С. И., Троханов М. Ю., Политов С. Я. Оценка влияния октреотида на динамику летальности у больных панкреонекрозом // Наука молодых–Eruditio Juvenium. 2014. №4. С. 88-94. EDN: TCVJRB.
19. Sun C., Li Z., Shi Z., Li G. Current diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China: a real-world, multicenter study // BMC gastroenterology. 2021. V. 21. №1. P. 210. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01799-1>
20. Wang G., Liu Y., Zhou S. F., Qiu P., Xu L., Wen P., Xiao X. Effect of somatostatin, ulinastatin and gabexate on the treatment of severe acute pancreatitis // The American Journal of the Medical Sciences. 2016. V. 351. №5. P. 506-512. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.03.013>
21. Meng L., Wu Z., Zhang H. Effect of ulinastatin combined with octreotide on serum endothelin, endotoxin levels and immune function in acute pancreatitis // J Coll Physicians Surg Pak. 2019. V. 29. №1. P. 90-2.
22. Umeadi C., Kandeel F., Al-Abdullah I. H. Ulinastatin is a novel protease inhibitor and neutral protease activator // Transplantation proceedings. Elsevier, 2008. V. 40. №2. P. 387-389. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.01.034>
23. Linder A., Russell J. A. An exciting candidate therapy for sepsis: ulinastatin, a urinary protease inhibitor // Intensive care medicine. 2014. V. 40. P. 1164-1167. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3366-9>
24. Аваков В. Е., Ибрагимов Н. К., Газиев З. Т., Рамазанова З. Ф., Муралимова Р. С., Муротов Т. М. Н. Роль ингибиторов сывороточных протеаз-улинастатин в комплексной терапии тяжелого острого панкреатита, осложненного сепсисом // Journal of new century innovations. 2022. V. 11. №5. P. 85-97.
25. Sjöberg E. M., Fries E. Biosynthesis of bikunin (urinary trypsin inhibitor) in rat hepatocytes // Archives of biochemistry and biophysics. 1992. V. 295. №1. P. 217-222. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(92\)90509-U](https://doi.org/10.1016/0003-9861(92)90509-U)
26. Salier J. P., Rouet P., Raguenez G., Daveau M. The inter-alpha-inhibitor family: from structure to regulation // Biochemical Journal. 1996. V. 315. №Pt 1. P. 1. <https://doi.org/10.1042/Fbj3150001>
27. Pugia M. J., Valdes Jr R., Jortani S. A. Bikunin (urinary trypsin inhibitor): structure, biological relevance, and measurement // Advances in clinical chemistry. 2007. V. 44. P. 223-245. [https://doi.org/10.1016/S0065-2423\(07\)44007-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2423(07)44007-0)
28. Han J. I. Urinary trypsin inhibitor: miraculous medicine in many surgical situations? // Korean Journal of Anesthesiology. 2010. V. 58. №4. P. 325. <https://doi.org/10.4097/kjae.2010.58.4.325>

29. Fries E., Blom A. M. Bikunin-not just a plasma proteinase inhibitor // The international journal of biochemistry & cell biology. 2000. V. 32. №2. P. 125-137. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(99\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(99)00125-9)
30. Feinstein D. I. Treatment of disseminated intravascular coagulation // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. Copyright© 1988 by Thieme Medical Publishers, Inc., 1988. V. 14. №04. P. 351-362. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1002795>
31. Shigetomi H., Onogi A., Kajiwaru H., Yoshida S., Furukawa N., Haruta S., Kobayashi H. Anti-inflammatory actions of serine protease inhibitors containing the Kunitz domain // Inflammation research. 2010. V. 59. P. 679-687. <https://doi.org/10.1007/s00011-010-0205-5>
32. Dan Z. Q. Z., Liao X. L., Hou C. S., Xu B. B., Yang J., Kang Y. The expression of trypsin in serum and vital organs of septic rats // Zhonghua nei ke za zhi. 2018. V. 57. №7. P. 505-510. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.07.007>
33. Lim, Y. P., Bendelja, K., Opal, S. M., Siryaporn, E., Hixson, D. C., & Palardy, J. E. Correlation between mortality and the levels of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis // The Journal of infectious diseases. 2003. V. 188. №6. P. 919-926. <https://doi.org/10.1086/377642>
34. Cao, Y. Z., Tu, Y. Y., Chen, X., Wang, B. L., Zhong, Y. X., & Liu, M. H. Protective effect of Ulinastatin against murine models of sepsis: Inhibition of TNF- α and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13 // Experimental and Toxicologic Pathology. 2012. V. 64. №6. P. 543-547. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.11.011>
35. Liu Y., Wu X. H. Effect of ulinastatin on serum levels of tumor necrosis factor- α , P-selectin, and thrombin-antithrombin complex in young rats with sepsis // Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. 2017. V. 19. №2. P. 237-241. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.020>
36. Pan, Y., Fang, H., Lu, F., Pan, M., Chen, F., Xiong, P., ... & Huang, H. Ulinastatin ameliorates tissue damage of severe acute pancreatitis through modulating regulatory T cells // Journal of Inflammation. 2017. V. 14. P. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12950-017-0154-7>
37. Каримов М. М., Собирова Г. Н., Дусанова Н. М., Каримова Д. К. Оценка эффективности ингибитора протеазулинастатина при терапии хронического панкреатита // Терапевтический вестник Узбекистана. 2022. №1. С. 86-90.
38. Balduyck M., Albani D., Jourdain M., Mizon C., Tournoy A., Drobecq H., Mizon J. Inflammation-induced systemic proteolysis of inter- α -inhibitor in plasma from patients with sepsis // Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 2000. V. 135. №2. P. 188-198. <https://doi.org/10.1067/mlc.2000.104462>
39. Lagoo J. Y., D'Souza M. C., Kartha A., Kutappa A. M. Role of Ulinastatin, a trypsin inhibitor, in severe acute pancreatitis in critical care setting: A retrospective analysis // Journal of Critical Care. 2018. V. 45. P. 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.021>
40. Uemura K. et al. Randomized clinical trial to assess the efficacy of ulinastatin for postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy // Journal of Surgical Oncology. 2008. V. 98. №5. P. 309-313. <https://doi.org/10.1002/jso.21098>
41. Manoranjan U. D. A prospective study of the efficacy of intravenous ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis/Manoranjan UD, Nikhil S., Abhiram SV // International Journal Of Scientific Research. 2018. V. 7. №7. P. 70-71.
42. Wang S. Q., Jiao W., Zhang J., Zhang J. F., Tao Y. N., Jiang Q., Yu F. Ulinastatin in the treatment of severe acute pancreatitis: A single-center randomized controlled trial // World Journal of Clinical Cases. 2023. V. 11. №19. P. 4601. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i19.4601>

43. Березницький Я. С., Бойко В. В., Велигоцький М. М., Дубров С. О., Каніковський О. С., Клігуненко О. М., Ярешко В. Г. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги). – 2018.
44. Hassan S. I. Evaluation of therapeutic effectiveness of ulinastatin acute pancreatitis/Hassan SI, Hassan SMA // Asian Pac. J. Health Sci. 2016. V. 3. P. 27-33.
45. Zhen G. D., Zhao L. B., Wu S. S., Chen M. Y., Li Z. H., Zhou S. Z., Li Z. F. Associations of MMP-2 and MMP-9 gene polymorphism with ulinastatin efficacy in patients with severe acute pancreatitis // Bioscience Reports. 2017. V. 37. №4. P. BSR20160612. <https://doi.org/10.1042/BSR20160612>
46. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: гострий панкреатит. МОЗ України. К., 2016. 53 с.
47. Vedamanickam R. A study on ulinastatin in preventing post ERCP pancreatitis/Vedamanickam R., Kumar V., Hariprasad // International Journal of Advances in Medicine. 2017. V. 4. №6. P. 1528-1531.
48. Tsujino T., Komatsu Y., Isayama H., Hirano K., Sasahira N., Yamamoto N., Omata M. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2005. V. 3. №4. P. 376-383. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00671-8](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00671-8)
49. Ueki T., Otani K., Kawamoto K., Shimizu A., Fujimura N., Sakaguchi S., Matsui T. Comparison between ulinastatin and gabexate mesylate for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized trial // Journal of gastroenterology. 2007. V. 42. P. 161-167. <https://doi.org/10.1007/s00535-006-1986-8>
50. Белоусова Е. И., Сотников А. В., Матинян Н. В. Современные аспекты коррекции нарушений, возникающих при проведении расширенной гемигепатэктомии у детей // Анестезиология и реаниматология. 2018. Т. 63. №4. С. 46-56.
51. Li S., Liang L. Protection of liver function with protease inhibitor from ischemia-reperfusion injury in hepatocellular carcinoma patients undergoing hepatectomy after hepatic inflow occlusion // Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery. 2004.

References:

1. Mole, D. J., Olabi, B., Robinson, V., Garden, O. J., & Parks, R. W. (2009). Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records. *Hpb, 11*(2), 166-170. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00038.x>
2. Janisch, N. H., & Gardner, T. B. (2016). Advances in management of acute pancreatitis. *Gastroenterology Clinics, 45*(1), 1-8.
3. Briskin, B. S., Rabinkov, A. I., & Rushanov, I. I. (1989). Vnutriarterial'naya terapiya v kompleksnom lechenii ostrogo pankreatita. *Khirurgiya, (1)*, 68-73. (in Russian).
4. Vafin, A. Z., Baichorov, E. Kh., Voskanyan, S. E., Gol'tyapina, I. A., Kuznetsov, O. G., & Shurshin, E. M. (1999). Vnutriarterial'naya regionarnaya perfuziya pri destruktivnykh formakh ostrogo pankreatita. *Vestnik khirurgii im. II Grekova, 158*(1), 30-35. (in Russian).
5. Dyuzheva, T. G., Akhaladze, G. G., Chevokin, A. Yu., & Shramko, A. L. (2005). Differentsirovanni podkhod k diagnostike i lecheniyu ostrykh zhidkostnykh skoplenii pri pankreonekroze. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii, 10*(3), 89-94. (in Russian).

6. Demin, D. B., Tarasenko, V. S., Kornilov, S. A., & Shchetinin, N. A. (2009). Maloinvazivnaya khirurgiya pankreonekroza-uspekhi i problemy. *Vestnik khirurgii*, 168(5), 55. (in Russian).
7. Bragin, A. G. (2010). Regionarnaya vnutriarterial'naya lekarstvennaya terapiya v kompleksnom lechenii bol'nykh destruktivnym pankreatitom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. (in Russian).
8. Sitkin, S. I., Silaev, V. N., Bozova, E. Yu., & Tokareva, S. I. (2015). Sovremennye podkhody k lecheniyu ostrogo pankreatita (obzor mezhdunarodnykh rekomendatsii). *Verkhnevolzhskii meditsinskii zhurnal*, 14(1), 17-21. (in Russian).
9. Podoluzhnyi, V. I. (2017). Ostryi pankreatit: sovremennye predstavleniya ob etiologii, patogeneze, diagnostike i lechenii. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*, 2(4), 62-71. (in Russian).
10. Idiyatova, I. Yu., Kuz'mina, L. K., & Styazhkina, S. N. (2016). Ostryi pankreatit. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*, (6), 36-36. (in Russian).
11. Pg, L., & Apte, M. (2015). Acute pancreatitis. *Lancet*, 386, 85-96.
12. Kligunencko, E. N., Krishtafor, D. A., & Zozulya, O. A. (2019). Effektivnost' inhibitorov proteaz pri ostrom pankreatite. *Zdorov'ya Ukraini. Khirurgiya. Ortopediya. Travmatologiya. Intensivna terapiya.*, 4, 13-15. (in Russian).
13. Papandopulo, K. I., Avakimyan, V. A., & Avakimyan, S. V. (2020). Ostrye i khronicheskie zabolevaniya podzheludochnoi zhelezy. Krasnodar. (in Russian).
14. Bulgakov, S. A. (2018). Peptidnye lekarstva v pankreatologii: sostoyanie problemy i perspektivy. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*, 7(4), 30-34. (in Russian). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704130>
15. Heinrich, S., Schäfer, M., Rousson, V., & Clavien, P. A. (2006). Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Annals of surgery*, 243(2), 154-168. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197334.58374.70>
16. Vinnik, Yu. S., Teplyakova, O. V., & Erguleeva, A. D. (2022). Aktual'nye voprosy profilaktiki gnoinykh oslozhnenii ostrogo pankreatita. *Novosti khirurgii*, 30(3), 306-316. (in Russian). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2022.3.306>
17. Moggia, E., Koti, R., Belgaumkar, A. P., Fazio, F., Pereira, S. P., Davidson, B. R., & Gurusamy, K. S. (2017). Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011384.pub2>
18. Kolotushkin, I. A., Balnykov, S. I., Trokhanov, M. Yu., & Politov, S. Ya. (2014). Otsenka vliyaniya oktreotida na dinamiku letal'nosti u bol'nykh pankreonekrozom. *Nauka molodykh*, (4), 88-94. (in Russian).
19. Sun, C., Li, Z., Shi, Z., & Li, G. (2021). Current diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China: a real-world, multicenter study. *BMC gastroenterology*, 21(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01799-1>
20. Wang, G., Liu, Y., Zhou, S. F., Qiu, P., Xu, L., Wen, P., ... & Xiao, X. (2016). Effect of somatostatin, ulinastatin and gabexate on the treatment of severe acute pancreatitis. *The American Journal of the Medical Sciences*, 351(5), 506-512. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.03.013>
21. Meng, L., Wu, Z., & Zhang, H. (2019). Effect of ulinastatin combined with octreotide on serum endothelin, endotoxin levels and immune function in acute pancreatitis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 29(1), 90-2.
22. Umeadi, C., Kandeel, F., & Al-Abdullah, I. H. (2008). Ulinastatin is a novel protease inhibitor and neutral protease activator. In *Transplantation proceedings* (Vol. 40, No. 2, pp. 387-389). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.01.034>

23. Linder, A., & Russell, J. A. (2014). An exciting candidate therapy for sepsis: ulinastatin, a urinary protease inhibitor. *Intensive care medicine*, 40, 1164-1167. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3366-9>
24. Avakov, V. E., Ibragimov, N. K., Gaziev, Z. T., Ramazanova, Z. F., Muralimova, R. S., & Murotov, T. M. N. (2022). Rol' ingibitorov syvorotochnykh proteaz-ulinastatin v kompleksnoi terapii tyazhelogo ostrogo pankreatita, oslozhnennogo sepsisom. *Journal of new century innovations*, 11(5), 85-97. (in Russian).
25. Sjöberg, E. M., & Fries, E. (1992). Biosynthesis of bikunin (urinary trypsin inhibitor) in rat hepatocytes. *Archives of biochemistry and biophysics*, 295(1), 217-222. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(92\)90509-U](https://doi.org/10.1016/0003-9861(92)90509-U)
26. Salier, J. P., Rouet, P., Raguenez, G., & Daveau, M. (1996). The inter-alpha-inhibitor family: from structure to regulation. *Biochemical Journal*, 315(Pt 1), 1. <https://doi.org/10.1042/bj3150001>
27. Puglia, M. J., Valdes Jr, R., & Jortani, S. A. (2007). Bikunin (urinary trypsin inhibitor): structure, biological relevance, and measurement. *Advances in clinical chemistry*, 44, 223-245. [https://doi.org/10.1016/S0065-2423\(07\)44007-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2423(07)44007-0)
28. Han, J. I. (2010). Urinary trypsin inhibitor: miraculous medicine in many surgical situations?. *Korean Journal of Anesthesiology*, 58(4), 325. <https://doi.org/10.4097/kjae.2010.58.4.325>
29. Fries, E., & Blom, A. M. (2000). Bikunin—not just a plasma proteinase inhibitor. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 32(2), 125-137. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(99\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(99)00125-9)
30. Feinstein, D. I. (1988, October). Treatment of disseminated intravascular coagulation. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 14, No. 04, pp. 351-362). Copyright© 1988 by Thieme Medical Publishers, Inc.. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1002795>
31. Shigetomi, H., Onogi, A., Kajiwara, H., Yoshida, S., Furukawa, N., Haruta, S., ... & Kobayashi, H. (2010). Anti-inflammatory actions of serine protease inhibitors containing the Kunitz domain. *Inflammation research*, 59, 679-687. <https://doi.org/10.1007/s00011-010-0205-5>
32. Dan, Z. Q. Z., Liao, X. L., Hou, C. S., Xu, B. B., Yang, J., & Kang, Y. (2018). The expression of trypsin in serum and vital organs of septic rats. *Zhonghua nei ke za zhi*, 57(7), 505-510. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.07.007>
33. Lim, Y. P., Bendelja, K., Opal, S. M., Siryaporn, E., Hixson, D. C., & Palardy, J. E. (2003). Correlation between mortality and the levels of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis. *The Journal of infectious diseases*, 188(6), 919-926. <https://doi.org/10.1086/377642>
34. Cao, Y. Z., Tu, Y. Y., Chen, X., Wang, B. L., Zhong, Y. X., & Liu, M. H. (2012). Protective effect of Ulinastatin against murine models of sepsis: Inhibition of TNF- α and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(6), 543-547. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.11.011>
35. Liu, Y., & Wu, X. H. (2017). Effect of ulinastatin on serum levels of tumor necrosis factor- α , P-selectin, and thrombin-antithrombin complex in young rats with sepsis. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 19(2), 237-241. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.020>
36. Pan, Y., Fang, H., Lu, F., Pan, M., Chen, F., Xiong, P., ... & Huang, H. (2017). Ulinastatin ameliorates tissue damage of severe acute pancreatitis through modulating regulatory T cells. *Journal of Inflammation*, 14, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12950-017-0154-7>

37. Karimov, M. M., Sobirova, G. N., Dusanova, N. M., & Karimova, D. K. (2022). Otsenka effektivnosti ingibitora proteazulinastatina pri terapii khronicheskogo pankreatita. *Teraapevsticheskiy vestnik Uzbekistana*, (1), 86-90. (in Russian).
38. Balduyck, M., Albani, D., Jourdain, M., Mizon, C., Tournoys, A., Drobecq, H., ... & Mizon, J. (2000). Inflammation-induced systemic proteolysis of inter- α -inhibitor in plasma from patients with sepsis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 135(2), 188-198. <https://doi.org/10.1067/mlc.2000.104462>
39. Lagoo, J. Y., D'Souza, M. C., Kartha, A., & Kutappa, A. M. (2018). Role of Ulinastatin, a trypsin inhibitor, in severe acute pancreatitis in critical care setting: A retrospective analysis. *Journal of Critical Care*, 45, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.021>
40. Uemura, K., Murakami, Y., Hayashidani, Y., Sudo, T., Hashimoto, Y., Ohge, H., & Sueda, T. (2008). Randomized clinical trial to assess the efficacy of ulinastatin for postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy. *Journal of Surgical Oncology*, 98(5), 309-313. <https://doi.org/10.1002/jso.21098>
41. Manoranjan, U. D. (2018). A prospective study of the efficacy of intravenous ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis/Manoranjan UD, Nikhil S., Abhiram SV. *International Journal Of Scientific Research*, 7(7), 70-71.
42. Wang, S. Q., Jiao, W., Zhang, J., Zhang, J. F., Tao, Y. N., Jiang, Q., & Yu, F. (2023). Ulinastatin in the treatment of severe acute pancreatitis: A single-center randomized controlled trial. *World Journal of Clinical Cases*, 11(19), 4601. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i19.4601>
43. Bereznits'kii, Ya. S., Boiko, V. V., Veligots'kii, M. M., Dubrov, S. O., Kanikovs'kii, O. E., Kligunenko, O. M., ... & Yares'ko, V. G. (2018). Nevidkladna khirurgiya organiv cherevnoi porozhnini (standarti organizatsii ta profesiino orientovani algoritmi nadannya medichnoi dopomogi). (in Ukrainian).
44. Hassan, S. I. (2016). Evaluation of therapeutic effectiveness of ulinastatin in acute pancreatitis/Hassan SI, Hassan SMA. *Asian Pac. J. Health Sci*, 3, 27-33.
45. Zhen, G. D., Zhao, L. B., Wu, S. S., Chen, M. Y., Li, Z. H., Zhou, S. Z., & Li, Z. F. (2017). Associations of MMP-2 and MMP-9 gene polymorphism with ulinastatin efficacy in patients with severe acute pancreatitis. *Bioscience Reports*, 37(4), BSR20160612. <https://doi.org/10.1042/BSR20160612>
46. Unifikovani klinichnii protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) ta tretinnoi (visokospetsializovanoi) medichnoi dopomogi: gostrii pankreatit (2016). MOZ Ukraïni. (in Ukrainian).
47. Vedamanickam, R. (2017). A study on ulinastatin in preventing post ERCP pancreatitis/Vedamanickam R., Kumar V., Hariprasad. *International Journal of Advances in Medicine*, 4(6), 1528-1531.
48. Tsujino, T., Komatsu, Y., Isayama, H., Hirano, K., Sasahira, N., Yamamoto, N., ... & Omata, M. (2005). Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(4), 376-383. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00671-8](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00671-8)
49. Ueki, T., Otani, K., Kawamoto, K., Shimizu, A., Fujimura, N., Sakaguchi, S., & Matsui, T. (2007). Comparison between ulinastatin and gabexate mesylate for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized trial. *Journal of gastroenterology*, 42, 161-167. <https://doi.org/10.1007/s00535-006-1986-8>
50. Belousova, E. I., Sotnikov, A. V., & Matinyan, N. V. (2018). Sovremennyye aspekty korrektsii narusheni, vznikayushchikh pri provedenii rasshirennoi gemigepatektomii u detei. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, 63(4), 46-56. (in Russian).

51. Li, S., & Liang, L. (2004). Protection of liver function with protease inhibitor from ischemia-reperfusion injury in hepatocellular carcinoma patients undergoing hepatectomy after hepatic inflow occlusion. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*.

Работа поступила
в редакцию 15.04.2024 г.

Принята к публикации
21.04.2024 г.

Ссылка для цитирования:

Цой О. Г., Мамакеев К. М., Кожакметов С. К., Рустемова К. Р., Тельманова Ж. Б., Жалгасбаев Ж. Г. Улиностагит в комплексном лечении острого панкреатита (обзор литературы) // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №5. С. 313-327. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/102/40>

Cite as (APA):

Tsoi, O. Mamakeev, K., Kozhakhmetov, S., Rustemova, K., Telmanova, Zh., & Zhalgasbaev, Zh. (2024). Ulinostatitis in Complex Treatment of Acute Pancreatitis (Literature Review). *Bulletin of Science and Practice*, 10(5), 313-327. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/102/40>