

УПРАВЛЯЕМОЕ ПРОГРАММИРОВАННОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Ж.А. Доскалиев, К.Р. Рустемова, С.К. Кожакметов,

Ж.Г. Жалгасбаев, А.А. Гадылбеков, С.Т. Оразбаев

НАО «Медицинский университет Астана»

Кафедра Хирургических болезней имени профессора Цой Г.В.

г. Астана, Республика Казахстан

Резюме. *Актуальность.* Острый деструктивный панкреатит – это состояние, в ходе которого происходит сложный механизм развития, включающий несколько этапов. Осложнения, возникающие в результате воспаления в поджелудочной железе, могут включать в себя панкреатическую некротизирующую инфекцию, перитонит, абсцессы и системные воспалительные ответы, что может привести к множественной органной недостаточности и даже смерти. Понимание этого механизма развития подчеркивает важность своевременной диагностики и эффективного лечения, чтобы предотвратить тяжелые осложнения и улучшить прогноз для пациентов. *Цель исследования.* Основной целью было выяснить, может ли комбинация лекарственных веществ улучшить исходы при остром деструктивном панкреатите. *Материалы и методы исследования.* Разработана программа введения лекарственных веществ непосредственно в орган мишень, путем катетеризации селезеночной артерии. Проанализированы результаты лечения 144 пациентов с острым деструктивным панкреатитом, поступивших в 2020-2023 гг. в хирургическое отделение Городской многопрофильной больницы № 2 города Астана. Возраст больных от 30 до 63 лет. Было преобладание возрастной группы трудоспособного периода с 41 до 63 лет (81,9%). Мужчин было 86 (59,7%), женщин – 58 (40,3%). *Результаты исследования.* Отсутствие септических осложнений было отмечено у 42 из 72 пациентов в основной группе и у 36 из 72 пациентов в контрольной группе. Срочное хирургическое вмешательство потребовалось у 7 из 72 пациентов в основной группе и у 24 из 72 пациентов в контрольной группе. Уровень смертности составил 4 из 72 в основной группе и 8 из 72 в контрольной группе. Средняя продолжительность пребывания в стационаре была короче у пациентов основной группы. *Вывод:* исследование показало, что комбинация препаратов, выбранная нами более эффективна в профилактике септических осложнений и снижении смертности при ОДП, чем внутривенная терапия.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, селективная канюляция селезеночной артерии, программированное управляемое введение лекарственных веществ, орган-«мишень».

GUIDED PROGRAMMED DRUG TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

Zh.A. Doskaliev, K.R. Rustemova, S.K. Kozhakhmetov,

Zh.G. Zhalgasbaev, A.A. Gadylbekov, S.T. Orazbaev

NAO «Astana Medical University»

Department of Surgical Diseases named after Professor Tsoi G.V.

Astana, Republic of Kazakhstan

Summary. *Background.* Acute destructive pancreatitis is a condition in which a complex mechanism of development occurs, including several stages. Complications resulting from inflammation in the pancreas can include pancreatic necrotizing infection, peritonitis, abscesses, and

systemic inflammatory responses, which can lead to multiple organ failure and even death. Understanding this developmental mechanism highlights the importance of timely diagnosis and effective treatment to prevent severe complications and improve the prognosis for patients. *Purpose of the study.* The main goal was to find out whether a combination of drugs can improve outcomes in acute destructive pancreatitis. *Materials and research methods:* a program for the administration of drugs directly into the target organ by catheterization of the splenic artery has been developed. The results of the treatment of 144 patients with acute destructive pancreatitis who were admitted to the surgical department of the Astana City Multidisciplinary Hospital No. 2 in 2020-2023 were analyzed. The age of the patients is from 30 to 63 years. There was a predominance of the age group of the working age period from 41 to 63 years - (81.9%). There were 86 men (59.7%) and 58 women (40.3%). *Study results.* The absence of septic complications was noted in 42 out of 72 patients in the main group and in 36 out of 72 patients in the control group. Urgent surgical intervention was required in 7 out of 72 patients in the main group and in 24 out of 72 patients in the control group. The mortality rate was 4 out of 72 in the main group and 8 out of 72 in the control group. The average length of hospital stay was shorter in patients of the main group. *Conclusion:* the study showed that the combination of drugs chosen by us is more effective in preventing septic complications and reducing mortality in ADP than intravenous therapy.

Key words: acute destructive pancreatitis, selective cannulation of the splenic artery, programmed controlled administration of drugs, target organ.

Введение. Острый панкреатит (ОП), в кратком описании, проявляется как состояние, характеризующееся острыми некрОВОспалительными изменениями в ткани поджелудочной железы. В последнее время наблюдается заметный рост заболеваемости острым панкреатитом во всем мире, достигающий примерно 34 случая на 100 000 человек в год [1]. В то время как камни в желчном пузыре и употребление алкоголя остаются преобладающими этиологическими факторами ОП, необходимо признать, что гипертриглицеридемия, фармацевтические препараты, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), травматические события, ожирение, сахарный диабет и инфекционные агенты также признаны существенными факторами риска локализованных и системных воспалительных реакций [2,3].

Острый деструктивный панкреатит (ОДП) – это состояние, в ходе которого происходит сложный механизм развития, включающий несколько этапов. Первоначально начинается воспаление поджелудочной железы, вызванное различными факторами, указанными выше. В результате воспаления ферменты поджелудочной железы активируются внутри самой железы, что приводит к самоперевариванию её тканей. Этот процесс вызывает образование некроза и патологических изменений в органе. В ответ на аутодеструкцию тканей начинается интенсивная воспалительная реакция, включающая миграцию воспалительных клеток и высвобождение воспалительных медиаторов [4]. Осложнения могут включать в себя панкреатическую некрозирующую инфекцию, перитонит, абсцессы и системные

воспалительные ответы, что может привести к множественной органной недостаточности и даже смерти [5]. Понимание этого механизма развития подчеркивает важность своевременной диагностики и эффективного лечения, чтобы предотвратить тяжелые осложнения и улучшить прогноз для пациентов [6].

Механизмы развития острого панкреатита пока раскрыты не полностью, и существует множество дискуссий относительно диагностических и терапевтических подходов, касаемо их эффективности и возможных осложнений в лечении данного состояния [7]. Основные дебаты касаются терапии на ранних этапах болезни, включая вопросы инфузионной терапии, выбора типа жидкости, оптимального времени, объема и скорости введения [8]. Другие спорные вопросы включают в себя момент возобновления перорального приема пищи и важность нутритивной поддержки, а также применение профилактических антибиотиков, оптимальное время для более радикальных методов, таких как хирургическое вмешательство, и лечение осложнений, которые могут существенно влиять на прогноз и качество жизни пациентов [9]. Кроме того, в последние годы произошли значительные сдвиги в парадигме лечения ОП. Все большее внимание уделяется внедрению минимально инвазивных терапевтических подходов, основанных на принципах междисциплинарного сотрудничества и стратегии активизации [10].

Альтернативным методом лечения ОДП является непрерывная регионарная внутриартериальная инфузия через одну из

артерий, снабжающих поджелудочную железу. Непрерывная регионарная внутриартериальная инфузия и введение антибиотиков и антисекреторных агентов весьма эффективны при профилактическом лечении инфекции поджелудочной железы [11]. Ингибиторы протеаз оказывают обширное ингибирующее воздействие на ферменты поджелудочной железы, коагуляцию крови и секрецию цитокинов [12]. В связи с этим возникла гипотеза о том, что синтетические антипротеазы могут предотвратить распространение острого панкреатита и улучшить состояние ишемизированных тканей поджелудочной железы. Тем не менее, внутривенное введение ингибиторов протеазы не снизило уровень смертности в ряде когортных исследований [13,14]. Некоторые ученые интерпретировали это явление как следствие недостаточной концентрации ингибиторов протеазы в тканях из-за крайне короткого периода полувыведения ингибиторов протеазы и нарушения микроциркуляции, вызванного спазмами сосудов и микротромбозом [15].

Имеется информация о том, что антибиотики снижают смертность, связанную с тяжелым острым панкреатитом, предотвращая вторичную инфекцию некротической ткани поджелудочной железы. В случае острого некротического панкреатита, ишемия поджелудочной железы, вызванная сосудистым спазмом и усилением внутрисосудистого свертывания, может уменьшить проникновение введенных внутривенно антибиотиков в ткань поджелудочной железы, что также может уменьшить их эффективность [16].

В существующей мировой литературе упоминается использование ингибиторов протеаз и антибиотиков в лечении пациентов с тяжелым острым панкреатитом в предшествующих клинических исследованиях. Однако ни в одном исследовании не проводился анализ эффективности и безопасности комбинации нескольких лекарственных средств при их непосредственном введении в орган "мишень" для лечения пациентов с острым деструктивным панкреатитом. Следовательно, данное исследование призвано оценить в первую очередь эффективность и безопасность применения данного метода для лечения острого деструктивного панкреатита.

Целью данного исследования была оценка и сравнение клинической эффективности двух методов лечения у пациентов с острым

деструктивным панкреатитом. Один метод включал непрерывную регионарную артериальную инфузию лекарственных средств, а другой - внутривенное введение. Основной целью было выяснить, может ли комбинация лекарственных веществ улучшить исходы при остром деструктивном панкреатите. Кроме того, в ходе исследования проводилась оценка переносимости и безопасности обоих методов лечения.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами была разработана программа введения лекарственных веществ непосредственно в орган-мишень, путем катетеризации селезеночной артерии.

Программа введения лекарственных веществ непосредственно в орган-"мишень" путем катетеризации селезеночной артерии представляет собой инновационный метод лечения острого деструктивного панкреатита, требующий целенаправленного воздействия на орган- поджелудочную железу. В данном случае, селезеночная артерия служит путем доставки лекарственных препаратов и других веществ в саму поджелудочную железу.

Вот основные аспекты этой программы:

1. Подготовка пациента: Перед проведением процедуры необходимо провести подготовительные мероприятия, такие как оценка общего состояния пациента, лабораторные анализы и обследования, чтобы убедиться в безопасности и целесообразности данного вмешательства.

2. Интервенционная процедура: Процедура начинается с катетеризации селезеночной артерии под контролем медицинского оборудования, такого как рентгеновский аппарат или ультразвуковой сканер. Доступ к селезеночной артерии осуществлялся через бедренную артерию. Наконечник артериального катетера был помещен в артерию (риунок 1,2). Катетер для инфузии препарата был таким же, как и для ангиографии.

3. Мониторинг и контроль: Во время процедуры медицинский персонал тщательно мониторирует состояние пациента и поддерживает стабильные параметры во время введения лекарственных веществ.

4. Постпроцедурный уход: После завершения процедуры пациент находится под медицинским наблюдением. Проводится оценка эффективности воздействия и контроль возможных осложнений.



Рис. 1. Селективная катетеризация чревного ствола.



Рис. 2. Селективная катетеризация селезеночной артерии.

Программа введения лекарственных веществ через катетеризацию селезеночной артерии обеспечивает точное и целенаправленное воздействие на поджелудочную железу, минимизируя побочные эффекты и максимизируя эффективность лечения. Этот метод может быть важным компонентом в лечении определенных состояний и требует опытных специалистов и современного оборудования для его успешной реализации. Однако введение непрерывной регионарной артериальной инфузии может быть дорогостоящим и сопряжено с риском большего числа осложнений, чем стандартная терапия.

Данный лечебный подход для острого панкреатита был применен в различных регионах мирового медицинского сообщества. В предшествующих исследованиях по данному методу чаще всего использовались ингибиторы протеаз и антибиотики. Однако, мы доработали данную методику и внесли значительные усовершенствования. Согласно нашей программе, мы осуществляем введение 5 различных препаратов через катетер. Эти препараты включают в себя папаверин, улинастатин, трентал, контрикал и цефтриаксон.

Для определения эффективности и безопасности данного метода проанализированы результаты лечения 144 пациентов острым деструктивным панкреатитом, поступивших в 2020-2023 гг. в хирургическое отделение Городской многопрофильной больницы № 2 города Астана. Исследование было одобрено местным комитетом по этике. Возраст больных – от 30 до 63 лет. Было преобладание возрастной группы трудоспособного периода с 41 до 63 лет - (81,9%). Мужчин было 86 (59,7%), женщин – 58 (40,3%).

Диагноз ОДП был установлен на основании анамнеза, клинических симптомов и, по меньшей мере, 5-кратного повышения активности сывороточной амилазы. Оценка тяжести заболевания проводилась на основе систем оценки тяжести: тяжесть органных дисфункций по шкале APACHE II (в баллах), величина температуры тела (°C), частота пульса (в 1 мин),

и уровень С-реактивного белка (СРБ) более 150 мг/дл. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (получавшие непрерывную регионарную артериальную инфузию лекарственных средств) и контрольная (которым лекарственные средства вводились внутривенно). 72 пациента были включены в основную группу. Такое же количество пациентов включала контрольная группа. Группы пациентов были хорошо подобраны по клиническим характеристикам.

Лечение выбранными лекарственными препаратами у исследуемых пациентов сочеталось с другими методами вмешательства. 20 больных было пролечено консервативно. У 118 пациентов проводились эндоскопические операции. Только 6 пациента были прооперированы открытым способом с помощью лапаротомии (рис. 3).

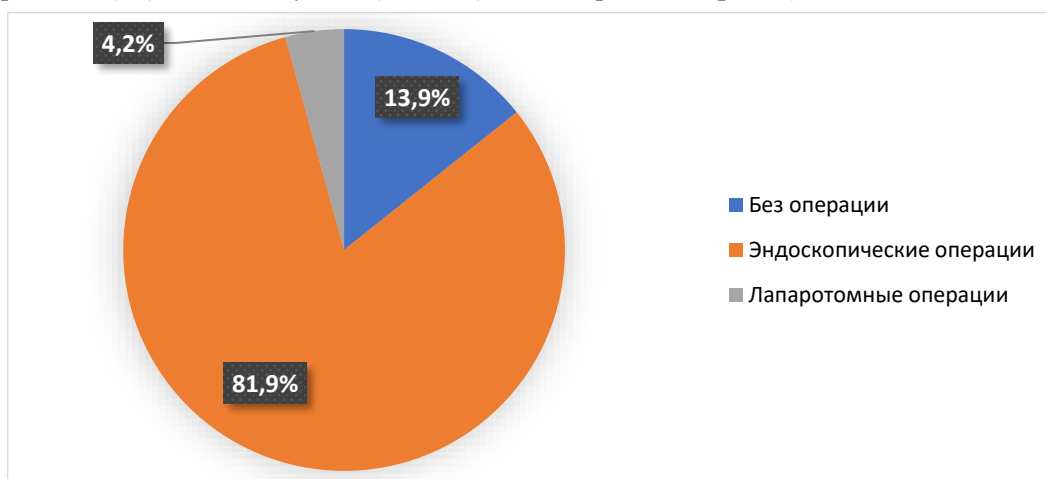


Рис. 3. Используемые виды лечения.

Все пациенты непрерывно получали комбинацию лекарственных средств, указанных в таблице 1.

Таблица 1 – Используемые лекарственные средства

Наименование препарата	Доза	Механизм воздействия на организм/ «орган-мишень»
Папаверин 2% 2 мл	16 мл 0,9% NaCl по 5мл\час	Миотропное спазмолитическое средство
Улиностанин 100 000 ед.	100 тыс.ед. на 100мл. 0,9% NaCl x 2 раза в день	Ингибирует маркеры воспаления. Ослабляет повышение высвобождения нейтрофилов эластазы, замедляя рост противовоспалительных цитокинов. Ингибирует секрецию противовоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, ФНО-альфа.
Трентал 2%-5мл	16 мл 0,9% NaCl по 5мл\час	Сосудорасширяющее действие, улучшает снабжение тканей кислородом, ингибирует фосфодиэстеразу, накапливает в тканях циклический АМФ, тормозит агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови.
Контрикал 10000 ед.	10000ед. на 20 мл 0,9% NaCl	Регулирует энергетический обмен и белково-синтезирующую функцию ацинарных клеток. Инактивирует протеолитические ферменты, циркулирующие в кровеносном русле.
Цефтриаксон 1,0 гр.	1,0 гр. на 200мл 0,9% NaCl	Подавляет синтез клеточных мембран микроорганизмов.

Пациентам, входящим в основную группу, вводили лекарственные средства через катетер в селезеночную артерию в течении 5 суток. Позже препараты вводили внутривенно в течение не менее 7 дней. Начало лечения было назначено не позднее, чем через 72 часа после выявления ОДП. Пациентам контрольной группы вводили лекарственные средства внутривенно в течение не менее 14 дней.

На протяжении всего исследования в обеих исследуемых группах применялось стандартное лечение, которое включало в себя следующие мероприятия:

- Постоянное измерение и мониторинг основных показателей жизнедеятельности;
- Гидратация и поддержание баланса электролитов;
- Использование препаратов для облегчения боли;
- Проведение эндоскопической сфинктеротомии в случае острого билиарного панкреатита в течение первых 72 часов с момента начала острой деструкции поджелудочной железы;
- Селективная деконтаминация кишечника.
- Предоставление энтерального питания.

Клиническое состояние пациентов с ОДП, основной и контрольной групп, оценивалось по следующим показателям:

- Процент инфицирования панкреонекрозом;
- Наличие системных и местных септических осложнений;
- Летальность;
- Продолжительность госпитализации;
- Показатели воспаления (лейкоциты, СРБ);
- Биохимические и гематологические показатели.

Результаты. Отсутствие септических осложнений было отмечено у 42 из 72 пациентов в основной группе и у 36 из 72 пациентов в контрольной группе. Срочное хирургическое вмешательство потребовалось 7 из 72 пациентов в основной группе и 24 из 72 пациентов в контрольной группе. Уровень смертности составил 4 из 72 в основной группе и 8 из 72 в контрольной группе. Средняя продолжительность пребывания в стационаре была короче у пациентов основной группы. Результаты исследования свидетельствуют о статистически значимом снижении потребности в хирургическом вмешательстве и уровне смертности в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2 – Анализ клинических состояний у двух групп

Параметры	Основная группа (n=72)	Контрольная группа (n=72)	<i>p</i>
Отсутствие септических осложнений	42 (58,3%)	36 (50%)	$p > 0,05$
Срочное хирургическое вмешательство	7 (9,7%)	24 (33,3%)	$p < 0,05$
Среднее время пребывания в стационаре	20,2 койко-дня	24,5 койко-дня	$p < 0,05$
Летальность	4 (5,6%)	8 (11,1%)	$p < 0,05$

Уровни лабораторных показателей в конце лечения были благоприятнее у пациентов, получавших артериальную инфузию, чем у пациентов, получавших внутривенное введение

($p < 0,05$; табл. 3). Мы сравнивали показатели до начала лечения и в конце лечения.

Таблица 3 – Анализ лабораторных показателей у двух групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Среднее значение лейкоцитов	А) 16,5 тыс Б) 8,3 тыс	А) 17 тыс Б) 8,7 тыс
Среднее значение СРБ, mg/dL	А) 299 Б) 23	А) 303 Б) 52
Среднее значение общего билирубина, мкмоль/л	А) 65 Б) 22	А) 64 Б) 31
Среднее значение амилазы, Ед/л	А) 2165 Б) 51	А) 2223 Б) 87

Примечание: А) Показатель при поступлении; Б) Показатель при выписке.

Во время исследования мы не наблюдали побочных эффектов лечения непрерывной регионарной артериальной инфузии. Данная терапия, по-видимому, была безопасным и хорошо переносимым способом инфузии лекарств.

Обсуждение. Медикаментозное лечение острого деструктивного панкреатита имеет основной целью устранение воспаления, предотвращение дополнительных повреждений поджелудочной железы и обеспечение ее функционального восстановления. Теоретически, более подходящей системой доставки лекарств пациентам с тяжелым острым панкреатитом может быть непрерывная регионарная артериальная инфузия, вместо системного внутривенного введения. Введение лекарственных средств через катетер, размещенный в одной из артерий, питающих воспаленную поджелудочную железу, может значительно увеличить концентрацию этих препаратов в паренхиме поджелудочной железы [17]. Имеются несколько ретроспективных серий случаев, результаты которых позволяют предположить, что непрерывная регионарная артериальная инфузия может снизить смертность, связанную с острым некротизирующим панкреатитом [18-22].

Результаты нашего исследования показали, что эффективность непрерывной регионарной артериальной инфузии в ингибировании развития панкреонекроза превосходит эффективность внутривенного введения тех же препаратов. Лечение включало в себя использование разных типов лекарственных веществ. Антибиотики – в качестве средств для борьбы с инфекцией. Так как провоспалительные цитокины способны инициировать гиперкоагуляцию и приводить к микротромбозам, усугублять расстройства микроциркуляции и тканевую гипоксию как в самой ПЖ, так и в других смежных органах, были добавлены спазмолитическое средство и сосудорасширяющее средство для ликвидации рефлекторного сосудистого спазма и улучшению перфузии органов. Антиферментные препараты для уменьшения активности поджелудочной железы.

Основным действующим препаратом в нашем исследовании был улинастатин. Улинастатин представляет собой ингибитор широкого спектра сериновых протеаз, который был извлечен и очищен из мочи человека [23]. Он проявляет высокую активность в подавлении воспалительных процессов и защите клеток, как подтверждено в различных клеточных и животных моделях. Улинастатин способен ингибировать активность трипсина и часто применяется для лечения панкреатита и сепсиса

[24,25]. Кроме того, он способствует стабилизации лизосомальных мембран, подавляет высвобождение лизосомальных ферментов и производство фактора, который может вызвать депрессию миокарда. Улинастатин также оказывает воздействие на активацию нейтрофилов и их трансэндотелиальную миграцию, уменьшая инфильтрацию воспалительных клеток и уровень воспалительных цитокинов [26]. Исследования показали, что ранее введение улинастатина способствует подавлению высвобождения протеазы нейтрофилами и избыточных воспалительных реакций, а также снижает уровень свободных радикалов кислорода и активацию супероксиддисмутазы [27]. Кроме того, применение улинастатина в раннем периоде у пациентов с острым деструктивным панкреатитом может способствовать снижению внутрибрюшного давления и сокращению длительности боли в животе [28].

Использование профилактических антибиотиков при остром деструктивном панкреатите остается предметом дискуссии. В клинической практике пока не установлено однозначное подтверждение положительного эффекта внутривенного введения антибиотиков пациентам с ОДП. На концентрацию антибиотиков или других лекарственных препаратов также может влиять сужение сосудистой сети и снижение перфузии ткани поджелудочной железы при ОДП [29]. Применение антибиотиков через систему непрерывной регионарной артериальной инфузии при ОДП может повысить эффективность предотвращения инфекции панкреонекроза за счет резкого увеличения концентрации препарата в поджелудочной железе [21].

На исход острого деструктивного панкреатита влияет степень эндогенной интоксикации, являющаяся одним из первых проявлений, определяющих тяжесть его течения. В рамках программированного лечения необходимо учитывать показатели степени тяжести эндотоксикоза каждого конкретного пациента не однократно, а в динамике, ввиду перемежающегося его течения [30].

Однако имеются также данные, указывающие на увеличение частоты хирургических вмешательств из-за инфекционных осложнений при использовании непрерывной регионарной артериальной инфузии в случаях ОДП. Кроме того, этот метод ассоциирован с продлением срока пребывания пациентов в больнице и более значительными общими расходами [31]. В связи с этим необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для более точной оценки эффективности данного метода.

Выводы. Наше исследование показало, что комбинация препаратов выбранная нами более эффективна в профилактике септических осложнений при ОДП, чем внутривенная терапия. Наиболее важным выводом является то, что наш метод снижает смертность при ОДП.

Литература

- 1 Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175-184. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>
- 2 Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology.* 2017;17(2):155-165. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005>
- 3 Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis [published correction appears in *Lancet.* 2021 Nov 6;398(10312):1686]. *Lancet.* 2020;396(10252):726-734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31310-6)
- 4 Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, Zerem Malkočević D, Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *World J Gastroenterol.* 2023;29(18):2747-2763. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i18.2747>
- 5 Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology.* 2020;158(1):67-75.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>
- 6 Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):69. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4802>
- 7 Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13879-13892. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13879>
- 8 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4, Suppl 2):e1-e15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>
- 9 Vege SS, DiMaggio MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1103-1139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.031>
- 10 Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1994-2007.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.269>
- 11 Zhou M, Chen B, Sun H, Chen X, Yu Z, Shi H, et al. The efficiency of continuous regional intra-arterial infusion in the treatment of infected pancreatic necrosis [published correction appears in *Pancreatology.* 2013 Nov-Dec;13(6):639]. *Pancreatology.* 2013;13(3):212-215. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.02.004>
- 12 Bassi C, Falconi M, Caldiron E, Salvia R, Sartori N, Butturini G, et al. Assessment and Treatment of Severe Pancreatitis: Protease Inhibitor. *Digestion.* 1999;60(Suppl. 1):5-8. <https://doi.org/10.1159/000051445>
- 13 Heinrich S, Schäfer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg.* 2006;243(2):154-168. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197334.58374.70>
- 14 Seta T, Noguchi Y, Shimada T, Shikata S, Fukui T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(12):1287-1293. <https://doi.org/10.1097/00042737-200412000-00009>
- 15 Satoh H, Harada M, Tashiro S, Shiroya T, Imawaka H, Machii K. The effect of continuous arterial infusion of gabexate mesilate (FOY-007) on experimental acute pancreatitis. *J Med Invest.* 2004;51(3-4):186-193. <https://doi.org/10.2152/jmi.51.186>
- 16 Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S, et al. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis: a propensity score analysis using a nationwide administrative database. *Crit Care.* 2013;17(5):R214. <https://doi.org/10.1186/cc13029>
- 17 Mikami Y, Takeda K, Matsuda K, Qiu-Feng H, Fukuyama S, Egawa S, et al. Rat experimental model of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and its effects on severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2005;30(3):248-253. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000153328.54569.28>

- 18 Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1996;17:394–398. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89617-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89617-1)
- 19 Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001;17:216–220. <https://doi.org/10.1007/s005340170019>
- 20 Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas.* 2004;17:369–373. <https://doi.org/10.1097/00006676-200405000-00003>
- 21 Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion. *JOP.* 2007;8(4 Suppl):526-532.
- 22 Piaścik M, Rydzewska G, Milewski J, Olszewski S, Furmanek M, Walecki J, et al. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas.* 2010;39(6):863-867. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181d37239>
- 23 Inoue K, Takano H. Urinary trypsin inhibitor as a therapeutic option for endotoxin-related inflammatory disorders. *Expert Opin Invest Drugs.* 2010;19:513–20. <https://doi.org/10.1517/13543781003649533>
- 24 Pan Y, Fang H, Lu F, Pan M, Chen F, Xiong P, et al. Ulinastatin ameliorates tissue damage of severe acute pancreatitis through modulating regulatory T cells. *J Inflammation.* 2017;14:7. <https://doi.org/10.1186/s12950-017-0154-7>
- 25 Linder A, Russell JA. An exciting candidate therapy for sepsis: ulinastatin, a urinary protease inhibitor. *Intensive Care Med.* 2014;40:1164–7. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3366-9>
- 26 Song D, Song G, Niu Y, Song W, Wang J, Yu L, et al. Ulinastatin activates haem oxygenase 1 antioxidant pathway and attenuates allergic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2014;171:4399–412. <https://doi.org/10.1111/bph.12780>
- 27 Li ST, Dai Q, Zhang SX, Liu YJ, Yu QQ, Tan F, et al. Ulinastatin attenuates LPS-induced inflammation in mouse macrophage RAW264.7 cells by inhibiting the JNK/NF-κB signaling pathway and activating the PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(8):1294-1304. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.143>
- 28 Wang J, Jin J, Huang J, Li DR, Hao Y, Kong JD, et al. [Clinical value of the early use of ulinastatin in patients with moderately severe or severe acute pancreatitis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017;97(16):1252-1255. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.16.015>
- 29 Inoue K, Hirota M, Beppu T, Ishiko T, Kimura Y, Maeda K, et al. Angiographic features in acute pancreatitis: the severity of abdominal vessel ischemic change reflects the severity of acute pancreatitis. *JOP.* 2003;4(6):207-213.
- 30 Ибраимов Д.С., Эсенбаев Ж.Ж., Жусуп уулу У. Программированное лечение больных с острым панкреатитом. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.* 2022;3:18-24. [Ibraimov D.S., Esenbaev Zh.Zh., Zhusup uulu U. Programmed management of patients with acute pancreatitis. *Vestnik KSMA n.a. I.K. Akhunbaev.* 2022;3:18-24. (In Russ.)]. https://doi.org/10.54890/1694-6405_2022_3_18
- 31 Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S, et al. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis: a propensity score analysis using a nationwide administrative database. *Crit Care.* 2013;17(5):R214. <https://doi.org/10.1186/cc13029>

Для цитирования

Доскалчиев Ж.А., Рустемова К.Р., Кожжахметов С.К., Жалгасбаев Ж.Г., Гадылбеков А.А., Оразбаев С.Т. Управляемое программированное медикаментозное лечение острого деструктивного панкреатита. *Евразийский журнал здравоохранения.* 2024;1:22-31. <https://doi.org/10.54890/EHJ-2024-1-22>

Сведения об авторах

Доскалчиев Жаксылык Акмурзаевич – д.м.н., профессор кафедры Хирургических болезней имени профессора Цой Г.В. НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0003-4830-7565>.

Рустемова Кульсара Рустембековна – д.м.н., профессор кафедры Хирургических болезней имени профессора Цой Г.В., НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-8853-9267>, e-mail: rustemovak@mail.ru

Кожухметов Сакен Кайруллинович – к.м.н. асс. профессор, заведующий кафедрой Хирургических болезней имени профессора Цой Г.В., НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>, e-mail: uanas_ko@mail.ru

Жалгасбаев Жомарт Галымович (Zhalgasbaev Zhomart Galymovich) – старший ординатор отделения хирургической инфекции и колопроктологии ГКП на ПХВ ГМБ №2, г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-8270-3014>, e-mail: zhomart.zhalgasbaev@mail.ru

Гадылбеков Алишер Алтынбекович – резидент кафедры Хирургических болезней имени профессора Цой Г.В. НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0009-0000-5296-1274>, e-mail: gadylbekov07@mail.ru

Оразбаев Серикбай Тлеугабылович – и.о. доцента кафедры Хирургических болезней имени профессора Цой Г.В. АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>, e-mail: Orazbaev_s.t@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.