

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА «ГЕПТРАЛ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Чавга А.И.<sup>1</sup>, Мидленко О.В.<sup>1</sup>, Мидленко В.И.<sup>1</sup>, Белоногов Н.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: andrei.chavga@yandex.ru

**Цель исследования:** оценить эффективность использования препарата «Гептрал» в комплексном лечении пациентов с острым панкреатитом. Исследование проводилось в Ульяновском областном центре специализированных видов медицинской помощи в 2021-2023 годах и включало 113 пациентов с острым панкреатитом. Все пациенты получали комплексное лечение острого панкреатита в соответствии с клиническими рекомендациями. 1-ю группу составили пациенты, в комплексе лечения которых с момента госпитализации в течение 5-10 суток было использовано внутривенное капельное введение препарата «Гептрал» в дозе 400 мг. 2-я группа была сформирована ретроспективно. Контрольными точками исследования стали 1, 3, 5-е сутки пребывания пациента в стационаре. В 1-й группе отмечалось более эффективное купирование гепатоцитолитического синдрома, развившегося у пациентов с гиперферментемией при остром панкреатите. Это связано с тем, что гепатопротектор «Гептрал» обладает не только цитопротективным, но и желчегонным действием, обеспечивая не только защиту клеток печени, но и более эффективное выведение токсинов с желчью. **Выводы:** применение препарата «Гептрал» в комплексном лечении острого панкреатита позволяет к пятым суткам достоверно уменьшить долю пациентов со значимым повышением АЛТ и со значимо повышенным лейкоцитарным индексом интоксикации.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, гептрал, лечение, гепатоцитолитический синдром, печеночная недостаточность.

## USE OF THE DRUG HEPTRAL IN THE COMPLEX TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

Chavga A.I.<sup>1</sup>, Midlenko O.V.<sup>1</sup>, Midlenko V.I.<sup>1</sup>, Belonogov N.I.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ulyanovsk State University", Ulyanovsk, e-mail: andrei.chavga@yandex.ru

**Purpose of the study:** to evaluate the effectiveness of the use of the drug "Geptral" in the complex treatment of patients with acute pancreatitis. The study was conducted in the Ulyanovsk Regional Center for Specialized Types of Medical Care in the period 2021-2023 and included 113 patients with acute pancreatitis. All patients received complex treatment of acute pancreatitis in accordance with clinical guidelines. Group 1 consisted of patients, in the complex of treatment of which, from the moment of hospitalization for 5-10 days, intravenous drip administration of the drug "Heptral" was used at a dose of 400 mg. 2 The group was formed retrospectively. The control points of the study were the 1st, 3rd, 5th days of the patient's stay in the hospital. In group 1, there was a more effective relief of hepatocytolytic syndrome that developed in patients with hyperenzymemia in acute pancreatitis. This is due to the fact that the hepatoprotector«Heptral» has not only a cytoprotective, but also a choleric effect, providing not only the protection of liver cells, but also a more effective removal of toxins from the bile. The use of the drug "Heptral" in the complex treatment of acute pancreatitis allows, by the fifth day, to significantly reduce the proportion of patients with a significant increase in ALT and with a significantly increased leukocyte index of intoxication.

**Keywords:** acute pancreatitis, heptral, treatment, hepatocytolytic syndrome, liver failure.

Несмотря на то, что методы хирургического и консервативного лечения острого панкреатита с каждым годом совершенствуются, как и патогенетическая интенсивная терапия, летальность в мире по-прежнему остаётся высокой и составляет 7-15% в структуре общей летальности, 30-70% – при деструктивных формах [1, с. 97–110; 2; 3]. Летальность в России составляет примерно 30%, а в случае инфицирования – 85% и более. Послеоперационная

летальность в Российской Федерации также находится на высоком уровне и составляет порядка 12,96% [4].

Одним из ведущих звеньев патогенеза острого панкреатита является раннее поражение печени, являющейся ключевым органом системы естественной детоксикации. Под действием факторов панкреатической агрессии происходит прямое повреждение печеночных клеток. Неблагоприятное течение острого панкреатита часто связывают с площадью поражения поджелудочной железы. Не у всех пациентов будет отмечаться типичное течение заболевания, и если быстро начинает развиваться полиорганная недостаточность как результат синдрома системного воспалительного ответа, то пациенты обычно не доживают до поздней фазы заболевания. Неблагоприятный прогноз в таком случае составляет почти 100% и при оперативном, и при консервативном лечении. Недостаточность одновременно нескольких органов может наблюдаться у 10-20% больных с острым панкреатитом [4-6].

При тяжелом панкреатите печеночная недостаточность сопровождает 18-80% случаев. Она значительно утяжеляет течение основного заболевания и может стать причиной летального исхода у 40% больных. Печень при остром панкреатите поражается в результате прямого токсического воздействия активных панкреатических ферментов и токсинов на печеночную ткань с развитием печеночной недостаточности, а также нарушения пассажа желчи вследствие механических причин: холелитиаза, стриктуры желчевыводящих путей. Оценка функционального состояния печени, как правило, основана на биохимических маркерах и анализе коагулограммы [1; 7; 8].

Ввиду того, что печень - орган, который непосредственно включается в патологический процесс, а происходящие морфологические изменения в гепатоцитах усугубляют течение острого панкреатита, очевидна необходимость адекватной профилактики и лечения печеночной недостаточности [8].

В доступной литературе данной теме уделено недостаточное внимание. Проводились исследования, где практически всегда устанавливалось, что при остром панкреатите поражение печени требует лечения [9; 10]. Эффективность и целесообразность применения гепатопротекторов у больных острым панкреатитом требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: оценить эффективности использования препарата «Гептрал» в комплексном лечении пациентов с острым панкреатитом.

**Материал и методы исследования:** исследование проводилось в Ульяновском областном центре специализированных видов медицинской помощи, являющемся клинической базой кафедры госпитальной хирургии Ульяновского государственного университета. Исследование ретроспективное и проспективное проводилось в 2021-2023

годах и включало 113 пациентов с острым панкреатитом. Диагноз острого панкреатита устанавливался в соответствии с действующей редакцией соответствующих клинических рекомендаций. Критериями исключения из исследования были установленный при поступлении некротический панкреатит во II фазе и панкреатит с билиарной гипертензией. Группы формировались методом сплошной выборки после применения критериев исключения.

Все пациенты получали комплексное лечение острого панкреатита в соответствии с клиническими рекомендациями.

1-ю группу (проспективную) составили пациенты, в комплексе лечения которых с момента госпитализации в течение 5-10 суток было использовано внутривенное капельное введение препарата «Гептрал» (ООО «ЭбботтЛэбораториз», Россия) в дозе 400 мг. Перед применением «Гептрал» для внутривенного введения растворяли с использованием прилагаемого растворителя. Далее соответствующую дозу препарата растворяли в 250 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы и вводили медленно в течение 1–2 часов.

Показания к использованию препарата и количество инфузий определялись исходными показателями биохимического анализа крови пациента, характеризующими проявления гепатоцитолита, и их динамикой. Приготовление раствора для инфузии проводилось в соответствии с инструкцией препарата.

Препарат «Гептрал» применялся с целью лечения токсического поражения печени, развивающегося при остром панкреатите, по показаниям и в дозах, установленных производителем в инструкции к препарату, вследствие чего заключения ЛЭК не требовалось.

Группа сравнения (2-я группа) была сформирована ретроспективно.

Обе группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-лабораторным показателям на момент поступления, что подтверждено отсутствием достоверных различий.

Средний возраст пациентов составил  $49,9 \pm 14,4$  года. Среди пациентов 79,7% были молодого и среднего возраста, 34,3% пожилого и старческого. Среди наблюдавшихся пациентов было 70 (61,9%) мужчин и 43 (38,1%) женщины.

Контрольными точками исследования стали 1, 3, 5-е сутки пребывания пациента в стационаре.

В представленном исследовании приведены данные о показателях амилазы, АЛТ и лейкоцитарного индекса интоксикации Островского.

Значимое повышение показателя определялось для амилазы (в соответствии с клиническими рекомендациями) как в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы, для АЛТ

учитывались умеренное и высокое значения, минимальное - в 3 раза выше верхней границы нормы, для лейкоцитарного индекса интоксикации – значение свыше 3.0.

Оценка достоверности различий между группами по количеству пациентов со значимо повышенным показателем в контрольных точках исследования проводилась с использованием точного двухстороннего критерия Фишера.

У пациентов со значимым повышением показателя в контрольных точках исследования определялось среднее значение и стандартное отклонение, после чего проводилось сравнение между группами с использованием t-критерия Стьюдента.

Статистический анализ результатов исследования выполнили с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2019 Pro, Statistica 10.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

Статистически достоверное повышение активности амилазы крови в первые сутки пребывания в стационаре отмечалось у 33 (62,3%) пациентов первой группы и 34 (56,7%) пациентов второй группы. Среднее значение активности амилазы крови в первые сутки составляло  $1019,46 \pm 134,12$  ед/л, причем в обеих группах встречались пациенты с очень высокими значениями активности амилазы крови, достигавшими 20 000 ед/л.

К третьим суткам лечения количество пациентов со статистически достоверным повышением активности амилазы крови в группах уже достоверно различалось (табл. 1). Так, в группе пациентов, получавших в комплексном лечении гептрал, активность амилазы крови к третьим суткам была у 12 человек, что составило 22,6%, а во второй группе таких пациентов было 25 (41,7%).

Таблица 1

Количество пациентов со значимым увеличением амилазы крови

Группа пациентов	Контрольная точка исследования		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Группа 1 (количество пациентов)	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 53
	33 (62,3%)	12 (22,6%)*	7 (13,2%)
Группа 2 (количество пациентов)	<i>n</i> = 60	<i>n</i> = 60	<i>n</i> = 60
	34 (56,7%)	25 (41,7%)*	5 (8,3%)

Примечание. \* - достоверные различия между группами в контрольных точках, уровень значимости  $p < 0,05$ .

На пятые сутки наблюдения количество пациентов со значимым повышением активности амилазы достоверно не отличалось. Однако появившиеся к третьим суткам статистически достоверные отличия средних значений активности амилазы отмечены и на

пятые сутки, несмотря на уже значительно меньшее количество наблюдений (табл. 2). В первой группе среднее значение активности амилазы и на третьи, и на пятые сутки было достоверно меньше, чем в группе сравнения.

Таблица 2

Динамика активности амилазы крови у пациентов со значимым увеличением

Группа пациентов	Контрольная точка исследования		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Группа 1	<i>n</i> = 33	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 7
Значение показателя	1016,49±146,82	391,83±30,56*	171,11±24,16*
Группа 2	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 25	<i>n</i> = 5
Значение показателя	1022,43±121,43	670,71±34,51*	364,56±48,87*

Примечание. \* - достоверные различия между группами в контрольных точках, уровень значимости  $p < 0,05$ .

Количество пациентов со значимым повышением АЛТ в первые сутки лечения в группах достоверно не отличалось, составив в первой группе 20,7%. Доля таких пациентов в группе сравнения составила 26,7%. Причем к третьим суткам лечения доля таких пациентов в первой группе несколько снизилась, а во второй повысилась. К пятым суткам эти различия становятся статистически достоверными, сокращаясь в первой группе до 5,7% и оставаясь на уровне 22,7% в группе сравнения (табл. 3).

Таблица 3

Количество пациентов с умеренным и высоким значением АЛТ

Группа пациентов	Контрольная точка исследования		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Группа 1 (количество пациентов)	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 53
	11 (20,7%)	10 (18,9%)	3 (5,7%)*
Группа 2 (количество пациентов)	<i>n</i> = 60	<i>n</i> = 60	<i>n</i> = 60
	16 (26,7%)	17 (28,3%)	13 (22,7%)*

Примечание. \* - достоверные различия между группами в контрольных точках, уровень значимости  $p < 0,05$ .

Кроме уменьшения доли пациентов с повышенным показателем АЛТ, отмечалась выраженная разница в динамике значения этого показателя в первой группе на 43%. В то же время в группе сравнения значение показателя уменьшилось только на 25%.

К пятым суткам наблюдения различия между группами становятся статистически значимыми. Среднее значение показателя в группе пациентов, получавших «Гептрал», близко к минимально повышенному и составляет  $121,9 \pm 6,0^*$  у 3 пациентов. В той же контрольной точке наблюдения у 13 пациентов второй группы среднее значение АЛТ остается умеренно повышенным и составляет  $199,6 \pm 6,3$  (табл. 4).

Таблица 4

Динамика АЛТ у пациентов с умеренным и высоким значением

Группа пациентов	Контрольная точка исследования		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Группа 1	$n = 11$	$n = 10$	$n = 3$
Значение показателя	$351,4 \pm 188,6$	$200,3 \pm 45,2$	$121,9 \pm 6,0^*$
Группа 2	$n = 16$	$n = 17$	$n = 13$
Значение показателя	$355,3 \pm 259,5$	$264,8 \pm 53,1$	$199,6 \pm 6,3^*$

Примечание. \* - достоверные различия между группами в контрольных точках, уровень значимости  $p < 0,05$ .

Лейкоцитарный индекс интоксикации у пациентов, получавших «Гептрал», также имел более выраженную положительную динамику. Несмотря на то, что к третьим суткам наблюдения доля пациентов со значимо повышенным показателем в первой группе была несколько, хотя и не достоверно больше, к 5-м суткам доля таких пациентов в первой группе уже была достоверно в 2,5 раза меньше, чем в группе сравнения (табл. 5).

Таблица 5

Количество пациентов со значимым увеличением ЛИИ

Группа пациентов	Контрольная точка исследования		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Группа 1 (количество пациентов)	$n = 53$	$n = 53$	$n = 53$
	33 (62,3%)	32 (60,4%)	13 (24,5%)*
Группа 2 (количество пациентов)	$n = 60$	$n = 60$	$n = 60$
	36 (60,0%)	29 (48,3%)	37 (62,7%)*

Примечание. \* - достоверные различия между группами в контрольных точках, уровень значимости  $p < 0,05$ .

На третьи сутки наблюдения значения лейкоцитарного индекса интоксикации между группами статистически достоверно не отличались.

Среди оставшихся в первой группе к пятым суткам 13 пациентов с повышенным ЛИИ его значение составило  $3,1 \pm 0,3$ , что было статистически достоверно меньше значения во второй группе  $4,1 \pm 0,1$  (табл. 6).

Таблица 6

Динамика ЛИИ у пациентов со значимым увеличением

Группа пациентов	Контрольная точка исследования		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Группа 1	$n = 33$	$n = 32$	$n = 13$
Значение показателя	$5,7 \pm 2,1$	$3,9 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,3^*$
Группа 2	$n = 36$	$n = 29$	$n = 37$
Значение показателя	$5,6 \pm 2,8$	$3,5 \pm 1,5$	$4,1 \pm 0,1^*$

Примечание. \* - достоверные различия между группами в контрольных точках, уровень значимости  $p < 0,05$ .

В первой группе прооперировано 9 пациентов; лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости выполнена четырьмя из них. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия выполнена трем пациентам, двум из них позже, без выписки из стационара, выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Двум пациентам выполнена лапароскопическая холецистэктомия.

Во второй группе прооперированы 10 пациентов. Лапароскопия, санация, дренирование брюшной полости была выполнена трем пациентам, двум из них операция дополнена холецистостомией; одному потребовалось повторное вмешательство с выполнением лапаротомии, секвестрэктомии. Двум пациентам была выполнена лапаротомия, секвестрэктомия; у одного из них был диагностирован абсцесс сальниковой сумки. Пяти пациентам была проведена лапароскопическая холецистэктомия.

В первой группе летальных исходов не было, во второй группе умерли 2 пациента. Более эффективное купирование гепатоцитолизического синдрома, развившегося у пациентов с гиперферментемией при остром панкреатите, авторы связывают с тем, что гепатопротектор «Гептрал» обладает не только цитопротективным, но и желчегонным действием, обеспечивая не только защиту клеток печени, но и более эффективное выведение токсинов с желчью.

### Выводы

1. Применение препарата «Гептрал» в комплексном лечении острого панкреатита позволяет к пятым суткам достоверно уменьшить долю пациентов со значимым повышением АЛТ до 5,7% против 22,7% в группе сравнения.

2. Доля пациентов со значимо повышенным лейкоцитарным индексом интоксикации при использовании в комплексном лечении препарата «Гептрал» к 5-м суткам достоверно в 2,6 раза меньше, чем в группе сравнения. Значение показателя также статистически достоверно было меньше на 24,4%.
3. Применение препарата «Гептрал» в комплексном лечении пациентов с острым панкреатитом эффективно обеспечивает улучшение клинических и лабораторных показателей и предупреждает развитие острой печеночной недостаточности. Это позволяет рекомендовать «Гептрал» для использования в качестве обоснованного компонента комплексной терапии острого панкреатита.

### Список литературы

1. Акимов В.П. Острые хирургические заболевания органов брюшной полости: руководство под ред. В.П. Акимова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. 256 с.
2. Турлыгазы Ж.Б., Байдиллаева Д.Ж., Бакриев Р.А., Канатаева А.Б., Шымырбай А.Г., Сейткали А.С. Причины распространенности острого панкреатита у студентов медицинского вуза // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2021. № 2. С. 61-65.
3. Iannuzzi J.P., King J.A., Leong J.H., Quan J., Windsor J.W., Tanyingoh D., Coward S., Forbes N., Heitman S.J., Shaheen A.A., Swain M., Buie M., Underwood F.E., Kaplan G.G. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. // Gastroenterology. 2022. Vol. 162. Is. 1. P. 122-134. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
4. Корымасов Е.А., Хорошилов М.Ю. Молниеносный острый панкреатит: диагностика, прогнозирование, лечение // Анналы хирургической гепатологии. 2021. Т. 26. № 2. С. 50-59. DOI: 10.16931/1995-5464.
5. Li C.L., Jiang M., Pan C.Q., Li J., Xu L.G. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990-2019 // BMC Gastroenterology. 2021. Vol. 21. Is. 332. DOI: 10.1186/s12876-021-01906-2.
6. Баймаков С.Р., Аширметов А.Х., Расулов Х.К. Синдром энтеральной недостаточности при остром панкреатите, механизмы развития и пути выявления // Вестник экстренной медицины. 2021. Т. 14. № 1. С. 65-76.
7. Никитина Е.В., Илюкевич Г.В. Синдром полиорганной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите // Новости хирургии. 2021. Т. 29. № 5. С. 598-606.
8. Плеханов А.Н. Острая печеночная недостаточность - проблемы и перспективы их решения // Acta Biomedica Scientifica. 2012. № 5. С. 87.



9. Винник Ю.С., Миллер С.В., Теплякова О.В., Цедрик Н.И., Онзуль Е.В. Эффективность L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в терапии острого панкреатита // МНС. 2015. № 5. С. 59-62.
10. Власов А.П., Муратова Т.А., Рубцов О.Ю., Власов П.А., Потянова И.В., Турыгина С.А., Тингаев С.В. Ремаксол в коррекции функциональных расстройств печени при остром билиарном панкреатите // Антибиотики и химиотерапия. 2015. № 5-6. С. 12-15.