УДК 616.37-002-089-091.8-092.4 doi:10.25298/2221-8785-2025-23-2-147-154

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик, Н. И. Прокопчик, А. Н. Дешук

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Острый деструктивный панкреатит (ОДП) является актуальной проблемой в экстренной хирургии ввиду большого количества осложнений и высокой летальности. В патогенезе ОДП важную роль играет цитокиновый путь интерлейкина-6, по этой причине ингибирование данного пути представляется перспективным для лечения ОДП.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ влияния многокомпонентной консервативной терапии и сочетания консервативного лечения с тоцилизумабом в разных дозировках на патоморфологическую картину экспериментального ОДП по предложенной методике.

Материал и методы. Выполнен эксперимент на 72 крысах по моделированию и последующему лечению ОДП, а также предложена специальная таблица с выделением четырех категорий патоморфологических изменений и оценкой параметров по визуально-аналоговому принципу с дальнейшей статистической обработкой данных между исследуемыми группами.

Результаты. Контрольная группа № 1 характеризуется летальностью 16,67 %, умеренно выраженным индексом некрозов, индексом расстройств кровообращения, индексом воспаления до 4 суток и индексом репарации к 8 суткам, что соответствует ОДП средней степени тяжести. Во второй группе летальность составила 22,22 % при проведении многокомпонентной медикаментозной терапии статистически значимого снижения индексов повреждения и репарации не произошло. При проведении эксперимента в группах № 3 и № 4 погибших крыс не было, кроме того, выявлено статистически значимое снижение индексов повреждения и увеличение индексов репарации, причем в группе № 4 вышеуказанные изменения оказались более выражены.

Выводы. Предложенная таблица патоморфологической оценки по визуально-аналоговому принципу позволяет в полной мере оценить эффективность лечения ОДП. Комплексная консервативная терапия не оказывает значимого воздействия на патоморфологические изменения при ОДП. Дополнительное применение тоцилизумаба нормализует патоморфологические показатели при развитии ОДП, что говорит о положительном влиянии препарата, причем дозировка 8 мг/кг была наиболее предпочтительной.

Ключевые слова: *консервативная терапия, патоморфологическая оценка, модель острого панкреатита, острый деструктивный панкреатит, антицитокиновая терапия*

Для цитирования: *Сравнительная патогистологическая оценка результатов лечения острого деструктивного панкреатита в эксперименте / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик, Н. И. Прокопчик, А. Н. Дешук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2025. Т. 23, № 2. С. 147-154. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-2-147-154*

Введение

Острый панкреатит (ОП) представляет собой серьезную проблему в экстренной хирургии по причине высокой заболеваемости и летальности. Кроме того, осуществляются большие материальные траты на лечение данного заболевания [1]. В последние годы заболеваемость ОП растет. В исследовании, проведенном Chang-li L. et al., описано, что с 1990 по 2019 год количество случаев ОП в мире выросло на 62,9 %. К 2019 году распространенность на 100 000 населения составила 34,8 случая. При этом мужчины чаще страдали ОП, чем женщины (38,8 случая против 30,6 на 100 000). Наиболее высокие показатели заболеваемости ОП зарегистрированы в странах Восточной Европы: России (82,0/100 000), Украине (77,0/100 000), Молдове (71,3/100 000), Беларуси (69,7/100 000), Словакии (68,4/100 000), Литве (64,8/100 000), Эстонии (62,8/100 000) и Латвии (61,7/100 000) [2]. Iannuzzi J. P. et al. (2022 г.) в выполненном метаанализе говорят о неуклонном росте числа случаев ОП в течение последних 56 лет [3]. При этом заболевание поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста и пожилых людей [4]. Показатель глобальной смертности при ОП остается на высоком уровне – 1,4 на 100 000 населения в году, при этом мужчины умирают почти в 2 раза чаще, чем женщины (1,9 против 1,0 случая на 100 000 населения) [2]. Завада Н. В. сообщает, что в 2018 году ОП явился наиболее частой причиной послеоперационной летальности среди всей острой хирургической патологии (37,4 %) [5].

Основными этиологическими факторами ОП являются желчнокаменная болезнь, употребление алкоголя, гипертриглицеридемия, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, прием лекарственных средств (аминосалицилатов, противосудорожных препаратов, противомикробных препаратов, гормональных препаратов, оральных контрацептивов, петлевых диуретиков, НПВП, опиатов) [6].

Под действием причинного фактора развиваются различные формы и варианты течения ОП. До 80 % случаев ОП протекает без осложнений и хорошо поддается медикаментозному лечению в течение 3–5 дней. Однако у 20–30 % пациентов может развиться ОП с некрозом поджелудочной железы и околопанкреатической клетчатки (острый деструктивный панкреатит – ОДП), его возможным инфицированием и развитием

системной полиорганной недостаточности [7, 8]. Руммо О. О. в своем исследовании показывает важность влияния синдрома энтеральной недостаточности в развитии полиорганной недостаточности при некротизирующем панкреатите [9]. В ретроспективном анализе, опубликованном Кондратенко Г. Г. с соавт. в 2012 году, сообщается о пролеченных 4878 пациентах с диагнозом ОП за период с 1999 по 2011 год, при этом тяжелые формы заболевания наблюдались в 23 % случаев [10]. Стерильный некроз в большинстве случаев также лечится консервативно и сопровождается низким уровнем смертности (около 12 %), что подчеркивает важность медикаментозного лечения [11]. Однако довольно часто происходит инфицирование некротических очагов у 25–70 % пациентов, а летальность при осложненных формах может достигать 85 % [8]. При этом около 80 % всех летальных исходов связаны именно с инфекционными осложнениями [12].

Для предотвращения развития тяжелых форм ОДП, а также их грамотного лечения необходимо понимать патогенетические механизмы развития ОДП. В настоящее время взятые в совокупности ранняя активация трипсиногена, ядерного фактора каппа B (NF-κB) и инфламмасомы играют основную роль в развитии панкреатита. Эти события происходят параллельно по мере прогрессирования заболевания и сильно влияют друг на друга [13, 14].

Современная концепция воспаления подчеркивает важность NF-kB, активация этого пути с выбросом провоспалительных медиаторов, среди которых наибольшее влияние имеют фактор некроза опухолей альфа (TNF-α), интерлейкин-1-бета (IL-1β) и интерлейкин-6 (IL-6). Последний обладает преимуществом, так как растворимая форма данного цитокина не является его же собственным антагонистом и, соответственно, не ингибирует его функцию, что нельзя сказать о TNF-α и IL-1β. Вдобавок сообщается о потенцирующих свойствах вышеназванных цитокинов по отношению к IL-6 [15, 16]. Относительно развития ОДП тяжелой степени IL-6, а также зависимый от него С-реактивный белок явились самыми специфичными маркерами, что было подтверждено в серии исследований [17].

IL-6 участвует во многих патофизиологических процессах, таких как инфекции, воспаление, нейроэндокринные, сосудистые и злокачественные заболевания [18]. Он представляет собой основную молекулу семейства цитокинов IL-6 наряду с девятью другими цитокинами (IL-11, IL-27, IL-35, IL-39, онкостатином M, фактором, подавляющим лейкемию, кардиотрофином 1, кардиотрофиноподобным фактором 1 и цилиарным нейротрофическим фактором) [19]. В настоящее время для терапевтической блокады сигнального пути IL-6 используются различные точки приложения, включающие воздействие на сам IL-6, его рецепторы – IL-6R и gp130, а также на нижестоящие эффекторы сигнального пути IL-6, такие как JAK и STAT3 [20].

Наиболее известным ингибитором IL-6, применяющимся в клинической практике, является тоцилизумаб, который представляет собой моноклональное антитело подкласса IgG1. В течение последних 20 лет препарат демонстрирует свою эффективность и безопасность в ревматологической и дерматологической практике. Более того, тоцилизумаб показал значимый эффект в ингибировании системного цитокинового ответа при инфекции SARS-CoV-2 [21, 22].

Исходя из вышесказанного, видна перспектива использования тоцилизумаба в терапии ОДП, основываясь на механизме возникновения заболевания и успешном лечении других заболеваний данным препаратом.

Цель. Провести сравнительный анализ влияния многокомпонентной консервативной терапии и сочетания консервативного лечения с тоцилизумабом в разных дозировках на патоморфологическую картину экспериментального ОДП по предложенной методике.

Материал и методы

Проведение экспериментального исследования соответствовало Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (ETS № 123 от 18.03.1986), а также «Правилам и нормам гуманного обращения с биологическими объектами исследований» УО «Гродненский государственный медицинский университет». Эксперимент проводился на базе вивария кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии УО «Гродненский государственный медицинский университет» на 72 самках линии «Вистар» при средней массе одной крысы 273±22,9 г. До и после проведения оперативного пособия животные находились под наблюдением в стационарных условиях вивария при индивидуальном размещении и свободном доступе к воде и продовольствию.

В ходе работы было выделено 4 группы по 18 особей. В группе № 1 осуществлялось только воспроизведение ОДП. Крысы из группы № 2 после моделирования ОДП в течение первых трех дней получали стандартное медикаментозное лечение, которое включало в себя внутривенное введение кеторолака 1 мг/кг 3 раза в сутки, внутримышечное введение ранитидина 4 мг/кг, метоклопрамида 0,2 мг/кг и цефтриаксона 40 мг/кг 2 раза в сутки. Животные из группы № 3 и № 4, кроме стандартной медикаментозной терапии, через 6 часов после этапа воспроизведения ОДП получали однократно внутрибрюшинно препарат тоцилизумаб. Для группы № 3 дозировка тоцилизумаба составила 4 мг/кг, для группы № 4 – 8 мг/кг.

Воспроизведение модели ОДП заключалось в следующем. После наркотизации животного кетамином (20 мг/кг) и его укладки на операционный стол с последующей фиксацией выполнялась обработка операционного поля и верхнесрединная лапаротомия, после чего в рану выводили желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы, селезенку и желудок.

Затем в вышеуказанную часть поджелудочной железы при помощи инсулинового шприца выполнялось три инъекции по 0,1 мл 10 % раствора додецилсульфата натрия на равном удалении друг от друга. После этого органы были погружены в брюшную полость, проводился контроль гемостаза. Рана ушивалась послойно и обрабатывалась 5 % раствором йода.

По окончании исследования крыс во всех четырех группах выводили из эксперимента через 24, 96 и 192 часа (1, 4 и 8 суток) в соответствии с международными рекомендациями по проведению экспериментальных исследований на животных. Поджелудочная железа выведенной из эксперимента либо погибшей особи была эксплантирована и отправлена на патоморфологический анализ. Погибшие после предыдущего временного интервала животные были причислены к группе следующего контрольного временного интервала. Фиксация образцов осуществлялась в 10 % растворе формалина, после чего материал обезвоживался в 70 % спирте и заливался в жидкий парафин. Далее микротомом выполнялись срезы толщиной 6 мкм, которые окрашивались гематоксилин-эозином. Изучение гистологических препаратов осуществлялось при помощи светового микроскопа. Некоторые количественные параметры оценивались при помощи окулярного микрометра.

С целью систематизации и возможности статистической обработки всех патоморфологических изменений, происходящих при ОДП, нами был представлен метод оценки данных параметров по визуально-аналоговому принципу (ВАП). Данный метод предусматривает выделение четырех категорий, три из которых определяют повреждение в поджелудочной железе и околопанкреатической клетчатке, а одна описывает восстановительные процессы. Для каждой категории характерны соответствующие показатели, которые оценивались в балльной системе от 0 до 4 (табл. 1) [23, 24].

Таблица 1 – Характеристика категорий, типичных для изменений ОДП
Table 1 – Characteristics of categories typical for ADP changes

Категория показателей	Показатель	Баллы				
		0	1	2	3	4
Расстройства кровообращения	Отек	нет	до 25 %	до 50 %	субтотальный	тотальный
	Полнокровие	нет	очаговое	слабое	умеренное	выраженное всех сосудов
	Тромбозы	нет	в единичных сосудах	очаговые	множественные	распространенные
	Кровоизлияния	нет	мелкоочаговые	до 25 %	до 50 %	тотальное пропитывание железы кровью
Некрозы	Жировые	нет	мелкоочаговые в клетчатке	мелкоочаговые в клетчатке и железе	распространенные в клетчатке и очаговые в железе	тотальные в клетчатке и очаговые в железе
	Тканевые в ПЖ	нет	мелкоочаговые	до 25 %	до 50 %	панкреонекроз (более 50 %)
	Секвестрация	нет	очаговый краевой некроз	отграничение лейкоцитарным валом	отграничение фиброзной тканью	отторжение секвестра
Воспаление	Демаркацион-ное в клетчатке	нет	очаговое	слабовыражен-ное	умеренно выраженное	выраженное
	Демаркационное в ПЖ	нет	очаговое	слабовыражен-ное	умеренно выраженное	выраженное
	Гнойное в клетчатке	нет	мелкоочаговое	до 25 %	до 50 %	разлитое гнойное воспаление (более 50 %)
	Гнойное в ПЖ	нет	мелкоочаговое	до 25 %	до 50 %	диффузный гнойный панкреатит (более 50 %)
Репарация	Продуктивное воспаление и грануляционная ткань	нет	очаговое продуктивное воспаление	распространенное продуктивное воспаление	появление грануляционной ткани	распространенная зрелая грануляционная ткань
	Фиброз	нет	мелкоочаговый	до 25 %	до 50 %	субтотальный
	Атрофия	нет	мелкоочаговый	до 25 %	до 50 %	распростра-нение по всей железе
	Липоматоз	нет	единичные мелкие фокусы	распространенные мелкие фокусы	крупноочаговые фокусы	обширные поля липоматоза

Баллы показателей каждой крысы внутри категории суммировались, а среднее значение сумм охарактеризовано как индекс категории. Таким образом, было выделено четыре индекса категории: индекс расстройств кровообращения (ИРК), индекс некрозов (ИН), индекс воспаления (ИВ) и индекс репарации (ИР), которые по отдельности сравнивались между исследуемыми группами на контрольные временные интервалы. Сравнительный статистический анализ полученных данных выполнялся при помощи программы Statistica 10, где α-уровень статистической значимости был равен 5 %.

Результаты и обсуждение

После выполнения эксперимента и ведения животных в послеоперационном периоде в соответствии с их группами получены следующие данные по летальности и патоморфологическим изменениям, которые приводились в предыдущих публикациях (табл. 2).

Таблица 2 – Послеоперационная летальность в анализируемых группах животных
Table 2 – Postoperative mortality in the analyzed groups of animals

№ группы	Выжившие животные, N	Выжившие животные, p %	Погибшие животные, N	Погибшие животные, p %
Группа № 1	15	83,33	3	16,67
Группа № 2	14	77,78	4	22,22
Группа № 3	18	100	0	0
Группа № 4	18	100	0	0

Примечание: N – абсолютное количество; p – относительная частота (в %).

В группе № 1, где лечение отсутствовало, погибло 3 крысы (16,67 %; 2 особи умерло на 3 сутки, 1 особь – на 6 сутки). В группе № 2 со стандартным лечением летальность оказалась выше, чем в группе № 1, и составила 22,22 % (2 крысы погибли на 5 сутки, еще 2 – на 6 сутки). При выполнении вскрытия у особей первых двух групп в брюшной полости определялось небольшое количество серозного выпота, умеренно выраженный спаечный процесс в области поджелудочной железы, сама железа была серого цвета. В свою очередь группы № 3 и № 4, где дополнительно к лечению ОДП применялся тоцилизумаб, продемонстрировали абсолютную выживаемость животных (летальность 0 %, p>0,05) [25].

Вследствие выполнения патоморфологического исследования и микроскопической оценки в группе № 1 через 24 часа наблюдается наличие распространенных некрозов в поджелудочной железе и околопанкреатической клетчатке, незначительный интерстициальный отек и полнокровие сосудов, единичные тромбозы, умеренное гнойное воспаление, нарушение ацинарной структуры поджелудочной железы, что соответствует средней степени тяжести ОДП. Спустя 96 часов отмечается усиление сосудистых реакций (нарастание отека, полнокровия сосудов, увеличение количества тромбозов, обширные кровоизлияния), некоторое нарастание гнойного демаркационного воспаления в клетчатке и поджелудочной железе, появление очагового продуктивного воспаления вокруг некрозов. После 192 часов уменьшаются признаки расстройств кровообращения (отек, тромбозы, полнокровие, кровоизлияния), гнойное воспаление постепенно заменяется продуктивным и грануляционной тканью, нарастает количество участков фиброза, атрофии и мелких фокусов липоматоза, которые отграничивают зоны некроза в ткани поджелудочной железы и околопанкреатической клетчатки [23].

При микроскопическом исследовании в группе № 2 через 24 часа также как и в группе № 1 определяются преимущественно распространенные некрозы поджелудочной железы с околопанкреатической клетчаткой, нарушение ацинарной структуры, умеренные сосудистые реакции и гнойное воспаление. Через 96 часов у животных сосудистые реакции начинают нарастать, сохраняется демаркационное гнойное воспаление вокруг зон некроза вплоть до секвестрации некротизированных фрагментов поджелудочной железы. Вместе с тем более активно идут репаративные процессы с появлением участков продуктивного воспаления, грануляционной ткани и очагов фиброза. Спустя 192 часа менее выражен воспалительный компонент, грануляционная ткань постепенно заменяется зонами фиброза, атрофии и липоматоза, однако восстановление идет менее интенсивно, чем в группе № 1. Таким образом, патоморфологические изменения в группе № 2 также характерны для ОДП средней степени тяжести и сходны с группой № 1, где лечение не проводилось.

В группах № 3 и № 4, где применялся тоцилизумаб, через 24 часа визуализируются мелкоочаговые некрозы по поджелудочной железе и околопанкреатической клетчатке, преимущественное сохранение ацинарной структуры, менее выраженные сосудистые реакции и гнойное воспаление, чем в группе № 1, что говорит о снижении тяжести ОДП. Спустя 96 часов имеется незначительное воспаление, сохраняются сосудистые реакции, наряду с этим наблюдается разрастание полей грануляционной ткани и продуктивного воспаления с последующим их замещением фиброзной тканью. Через 8 суток на микроскопии отмечаются обширные поля фиброза и атрофии, распространенные мелкие фокусы липоматоза, окружающие мелкие фокусы некрозов, практически отсутствие воспаления и сосудистых реакций, сохранение большого объема жизнеспособной ткани поджелудочной железы, что свидетельствует о дальнейшем снижении тяжести ОДП и благоприятном исходе заболевания [24].

Необходимо отметить, что через 96 и 192 часа для группы № 4 восстановительные процессы характерны в большей степени, при этом объем

некротических поражений через 192 часа был меньше по сравнению с группой № 3, что подтверждается результатами сравнения индексов категорий, приведенных ниже.

При выполнении сравнительного анализа показателей по ВАП в настоящем исследовании были определены следующие закономерности (табл. 3).

В группе № 2, где проводилась стандартная консервативная терапия, относительно контрольной группы № 1 через 24 часа снизились ИРК в 1,48 раза и ИН в 1,11 раза, а ИВ увеличился на 3,19 %, при этом достоверных различий обнаружено не было. Через 96 часов ИРК снизился на 3,9 %, ИН – на 5,08 %, ИВ – в 1,31 раза, ИР увеличился в 2 раза, однако статистической значимости также не было выявлено. Спустя 192 часа ИРК оказался выше в 2,2 раза (p>0,05), ИН снизился в 1,18 раза (p>0,05), ИВ достоверно снизился в 1,66 раза (p<0,001), ИР был ниже в 1,79 раза (p>0,05). Таким образом, кроме снижения ИВ, через 192 часа статистически значимых изменений у крыс группы № 2 зафиксировано не было, что говорит об отсутствии значимого влияния консервативной терапии на патоморфологические изменения в поджелудочной железе и околопанкреатической клетчатке при развитии ОДП.

Ввиду отсутствия явных статистических различий между первыми двумя группами представляется логичным проводить дальнейший сравнительный анализ для групп № 3 и № 4, где в дополнение к стандартному лечению применялся тоцилизумаб в соответствующих дозах, относительно группы № 2, что и было выполнено.

Через 24 часа в группе № 3 относительно группы № 2 определяется статистически значимое снижение ИН в 1,76 раза (p<0,05) и ИВ – в 1,57 раза (p<0,05). Спустя 96 часов видно убывание ИРК в 1,71 раза и ИВ – в 1,21 раза, а также повышение ИР в 1,83 раза, хотя вышеописанные изменения не оказались статистически значимыми. В то же время на данном временном интервале достоверно снизился ИН в 2,17 раза (p<0,01). По истечении 192 часов наблюдается дальнейшее падение индексов повреждения и увеличение процессов репарации: ИРК уменьшился в 1,3 раза (p>0,05), ИН – в 2,2 раза (p<0,01), ИВ – в 3,63 раза (p<0,001), ИР увеличился в 2,05 раза (p<0,05). Из анализа видно, что в группе № 3 показатели повреждения снижаются, а репаративные процессы улучшаются, причем в большинстве случаев с наличием статистической значимости. Это говорит о благоприятном влиянии тоцилизумаба на патоморфологические изменения при экспериментальном ОДП.

Сравнительный анализ группы № 4 с группой № 2 показал следующие различия: спустя 24 часа было отмечено снижение ИРК в 1,61 раза (p>0,05), а также достоверное уменьшение ИН в 1,85 раза (p<0,01) и ИВ в 2,75 раза (p<0,001) при сравнении ИР значимых различий выявлено не было. По истечении 96 часов продолжалось снижение ИРК (в 2,31 раза, p<0,05), ИН (в 2,05 раза, p<0,01), ИВ (в 1,81 раза, p>0,05),

Таблица 3 – Сравнительный анализ индексов категорий при ОДП в исследуемых группах на контрольные временные интервалы

Table 3 – Comparative analysis of the indices of categories in ADP in the study groups at control time intervals

Индекс категории	Интервал, часов	Группа № 1, M±SD	Группа № 2, M±SD	Группа № 3, M±SD	Группа № 4, M±SD
ИРК	24	5,17±0,98	3,5±1,22	3,5±1,52	2,17±1,72*
	96	8±2,1	7,7±2,6	4,5±2,43*	3,33±1,51**^
	192	1,67±1,21	3,67±1,86	2,83±3,37	1,5±1,22
ИН	24	6,83±1,47	6,17±1,17	3,5±1,22**^	3,33±1,51**^^
	96	6,83±1,17	6,5±1,38	3±1,26**^^	3,17±2,32**^^
	192	6,5±1,64	5,5±1,22	2,5±1,05***^^	1,5±0,55 ***^^^
ИВ	24	5,33±0,82	5,5±1,38	3,5±1,05*^	2±0,63***^^^
	96	6,33±1,03	4,83±1,83	4±1,55	2,67±2,94*
	192	8±1,7	4,83±1,17***	1,33±0,82 ***^^^	1±0,89 ***^^^
ИР	24	0±0	0±0	0±0	0,17±0,41
	96	1,5±1,05	3±0,63	5,5±2,9*	7,7±3,8**^
	192	7,17±1,47	4±1,67	8,2±4,1*	10,3±1,8**

*Примечание: M – среднее арифметическое вариационного ряда; SD – стандартное отклонение; статистически значимые различия относительно группы № 1: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001; статистически значимые различия относительно группы № 2: ^ – p<0,05, ^^ – p<0,01, ^^^ – p<0,001; «—» – статистически значимые различия не выявлены.*

а также повышение ИР (в 2,57 раза, p<0,01). Через 192 часа происходили аналогичные процессы в виде дальнейшего снижения ИРК в 2,45 раза (p>0,05), ИН в 3,67 раза (p<0,001), ИВ в 4,83 раза (p<0,001) и нарастании ИР в 2,58 раза (p<0,01). Полученные данные показывают явное снижение индексов повреждения (ИРК, ИН и ИВ) и увеличение индекса восстановительных процессов (ИР) в группе № 4 относительно группы № 2.

При сопоставлении группы № 4 с группой № 3 отмечено снижение ИРК, ИН, ИВ и повышение ИР на всех временных интервалах (исключение составил ИН через 96 часов – 3,17±2,32 против 3,0±1,26), однако статистической значимости выявлено не было. При этом имеется достоверная разница между группой № 2 и № 4 касаемо ИРК через 96 часов и ИР через 96 часов, что не было характерно для группы № 3. Вдобавок уровни статистической значимости при сравнении ИН через 24 и 192 часа, ИВ спустя 24 часа и ИР через 192 часа в группе № 4 оказались выше, чем в группе № 3.

Исходя из вышесказанного, дополнительное однократное внутрибрюшинное введение тоцилизумаба в дозировке 8 мг/кг показало больший эффект, чем проведение как стандартного лечения, так и с дополнительным введением тоцилизумаба в дозировке 4 мг/кг. Данный способ может быть рекомендован для снижения тяжести ОДП в эксперименте и требует дальнейшего изучения с его дальнейшей вероятной апробацией в клинике.

Выводы

1. Разработанный способ оценки патоморфологических изменений поджелудочной железы и окружающей ее клетчатки при моделируемом ОДП с выделением четырех категорий наиболее характерных изменений для деструктивного панкреатита дает возможность статистической обработки анализируемых показателей для определения эффективности лечения данного заболевания.

2. Установлено, что применение комплексной консервативной терапии не оказывает значимого воздействия на патоморфологические изменения в поджелудочной железе и околопанкреатической клетчатке при экспериментальном ОДП.

3. Дополнительное введение тоцилизумаба показало статистически значимое улучшение всех патоморфологических показателей при лечении ОДП у крыс, что говорит о его положительном влиянии при лечении данного заболевания.

4. Дозировка 8 мг/кг является более эффективной в сравнении с использованием дозы 4 мг/кг по причине наличия статистически значимой разницы при сравнении индексов расстройств кровообращения и индексов репарации, а также более высокого уровня статистической значимости относительно индексов некрозов, индексов воспаления и индексов репарации.

Литература

1. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018 / A. F. Peery, S. D. Crockett, C. C. Murphy [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156, № 1. – P. 254-272. – doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
2. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990-2019 / C. L. Li, M. Jiang, C. Q. Pan [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 332. – doi: 10.1186/s12876-021-01906-2.
3. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. P. Iannuzzi, J. A. King, J. H. Leong [et al.] // Gastroenterology. – 2022. – Vol. 162, № 1. – P. 122-134. – doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
4. Pendharkar, S. A. Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: A population-based study / S. A. Pendharkar, J. Mathew, M. S. Petrov // Dig Liver Dis. – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 540-544. – doi: 10.1016/j.dld.2016.12.010.
5. Завада, Н. В. Неотложная хирургическая помощь в Республике Беларусь / Н. В. Завада // Военная медицина. – 2019. – № 4. – С. 14-21. – edn: PMHQEU.
6. Quinlan, J. D. Acute pancreatitis / J. D. Quinlan // Am Fam Physician. – 2014. – Vol. 90, № 9. – P. 632-639.
7. Garg, P. K. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis / P. K. Garg, V. P. Singh // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156, № 7. – P. 2008-2023. – doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041.
8. Никитина, Е. В. Синдром полиорганной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите / Е. В. Никитина, Г. В. Илюкевич // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 598-606. – doi: 10.18484/2305-0047.2021.5.598. – edn: UNIIJR.
9. Руммо, О. О. Интраинтестинальная терапия синдрома энтеральной недостаточности при перитоните, кишечной непроходимости и деструктивном панкреатите / О. О. Руммо // Медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 15-19. – edn: RSJZJL.
10. Диагностика и лечение тяжелых форм острого панкреатита / Г. Г. Кондратенко, С. И. Леонович, А. И. Протасевич [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 61-63. – edn: PBIYDN.
11. Banks, P. A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 10. – P. 2379-2400. – doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.
12. Natural course of acute pancreatitis / H. G. Beger, B. Rau, J. Mayer, U. Pralle // World J Surg. – 1997. – Vol. 21, № 2. – P. 130-135. – doi: 10.1007/s002689900204.
13. Tsomidis, I. The Pathogenesis of Pancreatitis and the Role of Autophagy / I. Tsomidis, A. Voumvouraki, E. Kouroumalis // Gastroenterology Insights. – 2024. – Vol. 15, № 2. – P. 303-341. – doi: 10.3390/gastroent15020022.
14. Understanding the Role of NLRP3 Inflammasome in Acute Pancreatitis / K. Papantoniou, I. Aggeletopoulou, C. Michailides [et al.] // Biology (Basel). – 2024. – Vol. 13, № 11. – P. 945. – doi: 10.3390/biology13110945.
15. Интерлейкин-6 – от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням / М. С. Друцкая, М. А. Носенко, К. С. Н. Атретханы [и др.] // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 937. – doi: 10.7868/S0026898415060063. – edn: UVEOMD.

16. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. a016295. – doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
17. Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и генно-средовых взаимодействий / Т. А. Самгина, Г. А. Животова, П. М. Назаренко, А. В. Полоников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 27-33. – edn: ZIGNMF.
18. Hunter, C. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C. A. Hunter, S. A. Jones // Nat Immunol. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 448-457. – doi: 10.1038/ni.3153.
19. Hirano, T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer / T. Hirano // Int Immunol. – 2021. – Vol. 33, № 3. – P. 127-148. – doi: 10.1093/intimm/dxaa078.
20. Jones, B. E. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity / B. E. Jones, M. D. Maerz // Curr Opin Immunol. – 2018. – Vol. 55. – P. 9-14. – doi: 10.1016/j.coi.2018.09.002.
21. Tocilizumab (Actemra) / M. Sheppard, F. Laskou, P. P. Stapleton [et al.] // Hum Vaccin Immunother. – 2017. – Vol. 13, № 9. – P. 1972-1988. – doi: 10.1080/21645515.2017.1316909.
22. Tocilizumab and its usage for skin diseases / L. Mastorino, G. Avallone, P. Dapavo [et al.] // Ital J Dermatol Venerol. – 2022. – Vol. 157, № 1. – P. 13-22. – doi: 10.23736/S2784-8671.20.06772-3.
23. Масюкевич, А. И. Оценка патоморфологических изменений при моделировании острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс / А. И. Масюкевич // Гепатология и гастроэнтерология. – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 138-145. – doi: 10.25298/2616-5546-2024-8-2-138-145. – edn: URHRQZ.
24. Масюкевич, А. И. Патоморфологическое обоснование эффективности ингибитора интерлейкина-6 при лечении экспериментального острого деструктивного панкреатита / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик, М. И. Милешко // Новости медико-биологических наук. – 2024. – Т. 24, № 3. – С. 150-159. – edn: NVYWXP.
25. Масюкевич, А. И. Антицитокиновая терапия при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / А. И. Масюкевич // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 70-78. – doi: 10.22263/2312-4156.2024.4.70. – edn: MTADYJ.

References

1. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, Jensen ET, Shaheen NJ, Barritt AS, Lieber SR, Kochar B, Barnes EL, Fan YC, Pate V, Galanko J, Baron TH, Sandler RS. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-272.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
2. Li CL, Jiang M, Pan CQ, Li J, Xu LG. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990-2019. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):332. doi: 10.1186/s12876-021-01906-2.
3. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, Coward S, Forbes N, Heitman SJ, Shaheen AA, Swain M, Buie M, Underwood FE, Kaplan GG. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122-134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
4. Pendharkar SA, Mathew J, Petrov MS. Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: A population-based study. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):540-544. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.010.
5. Zavada NV. Emergency surgical care in the Republic of Belarus. *Military medicine*. 2019;4:14-21. edn: PMHQEU. (Russian).
6. Quinlan JD. Acute pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2014;90(9):632-639.
7. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008-2023. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041.
8. Nikitina EV, Ilukevich GV. Multiple organ dysfunction syndrome in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery News*. 2021;29(5):598-606. doi: 10.18484/2305-0047.2021.5.598. edn: UNIIJR. (Russian).
9. Rummo OO. Intraintestinal therapy of enteral insufficiency syndrome in peritonitis, intestinal obstruction and destructive pancreatitis. *Medical journal*. 2009;2:15-19. edn: RSJZJL. (Russian).
10. Kondratenko GG, Leonovich SI, Protasevich AI, Vasilevich AP, Kudelich OA. Diagnostika i lechenie tjazhelyh form ostrogo pankreatita. *Surgery. East Europe.* 2012;3(3):61-63. edn: PBIYDN. (Russian).
11. Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379-2400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.
12. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg*. 1997;21(2):130-135. doi: 10.1007/s002689900204.
13. Tsomidis I, Voumvouraki A, Kouroumalis E. The Pathogenesis of Pancreatitis and the Role of Autophagy. *Gastroenterology Insights*. 2024;15(2):303-341. doi: 10.3390/gastroent15020022.
14. Papantoniou K, Aggeletopoulou I, Michailides C, Pastras P, Triantos C. Understanding the Role of NLRP3 Inflammasome in Acute Pancreatitis. *Biology (Basel)*. 2024;13(11):945. doi: 10.3390/biology13110945.
15. Drutskaya MS, Nosenko MA, Atretkhany KS, Efimov GA, Nedospasov SA. Interleukin-6 from molecular mechanisms of signal transduction to physiological properties and therapeutic targeting. *Mol Biol (Mosk)*. 2015;49(6):937-943. doi: 10.7868/S0026898415060063. edn: UVEOMD. (Russian).
16. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
17. Samgina TA, Zhivotova GA, Nazarenko PM, Polonikov AV. The role of cytokine genetic polymorphism in development of acute pancreatitis: analysis of intergenic and environmental interactions. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):27-33. edn: ZIGNMF. (Russian).
18. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-457. doi: 10.1038/ni.3153.
19. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33(3):127-148. doi: 10.1093/intimm/dxaa078.
20. Jones BE, Maerz MD, Buckner JH. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2018;55:9-14. doi: 10.1016/j.coi.2018.09.002.
21. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum*

Vaccin Immunother. 2017;13(9):1972-1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909.
22. Mastorino L, Avallone G, Dapavo P, Merli M, Agostini A, Grandinetti D, Fierro MT, Quaglino P, Ribero S. Tocilizumab and its usage for skin diseases. *Ital J Dermatol Venerol.* 2022;157(1):13-22. doi: 10.23736/S2784-8671.20.06772-3.
23. 23. Masyukevich AI. Assessment of pathomorphological changes during modeling acute destructive pancreatitis in an experiment in rats. *Hepatology and Gastroenterology*. 2024;8(2):138-145. doi: 10.25298/2616-5546-2024-8-2-138-145. edn: URHRQZ. (Russian).
24. Masyukevich AI, Garelik PV, Mileshko MI. Pathomorphological rationale for the effectiveness of interleukin-6 inhibitor in the treatment of experimental acute destructive pancreatitis. *News of Biomedical Sciences*. 2024;24(3):150-159. edn: NVYWXP. (Russian).
25. Masyukevich AI. Anticytokine therapy for experimental acute destructive pancreatitis. *Vitebsk Medical Journal.* 2024;23(4):70-78. doi: 10.22263/2312-4156.2024.4.70. edn: MTADYJ. (Russian).

COMPARATIVE PATHOHISTOLOGICAL EVALUATION OF THE RESULTS OF TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS IN THE EXPERIMENT

A. I. Masyukevich, P. V. Garelik, N. I. Prokopchik, A. N. Deshuk
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Acute destructive pancreatitis (ADP) is a pressing problem in emergency surgery due to the large number of complications and high mortality. The cytokine pathway of interleukin-6 plays an important role in the pathogenesis of ADP, for this reason, inhibition of this pathway seems promising for the treatment of ADP.

The purpose of the study: to conduct a comparative analysis of the effect of multicomponent conservative therapy and a combination of conservative treatment with tocilizumab in different dosages on the pathomorphological picture of experimental ADP using the proposed method.

Material and methods. An experiment was performed on 72 rats to model and subsequently treat ADP, and a special table was proposed to identify 4 categories of pathomorphological changes and evaluate parameters using the visual analogue principle with subsequent statistical processing of data between the study groups.

Results. The control group №1 is characterized by a mortality rate of 16.67%, moderate necrosis index, circulatory disorders index, inflammation index up to day 4 and reparation index by day 8, which corresponds to moderate ADP. In group №2, the mortality rate was 22.22%, with multicomponent drug therapy, there was no statistically significant decrease in damage and reparation indices. During the experiment in groups №3 and №4, there were no dead rats, in addition, a statistically significant decrease in damage indices and an increase in reparation indices were revealed, and in group №4, the above changes were more pronounced.

Conclusions. The proposed table of pathomorphological assessment according to visual analogue principle allows to fully evaluate the effectiveness of treatment of ADP. Complex conservative therapy does not have a significant effect on pathomorphological changes in ADP. Additional use of tocilizumab normalizes pathomorphological indicators in the development of ADP, which indicates a positive effect of the drug, and the dosage of 8 mg/kg was the most preferable.

Keywords: *conservative therapy, pathomorphological assessment, acute pancreatitis model, acute destructive pancreatitis, anticytokine therapy.*

For citation*: Masyukevich AI, Garelik PV, Prokopchik NI, Deshuk AN. Comparative pathohistological evaluation of the results of treatment of acute destructive pancreatitis in the experiment. Journal of the Grodno State Medical University. 2025;23(2): 147-154. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-2-147-154*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors
*Масюкевич Алексей Игоревич / Masyukevich Alexey, e-mail: masyukevich1998@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3514-9000
Гарелик Петр Васильевич / Garelik Petr
Прокопчик Николай Иванович / Prokopchik Nikolay
Дешук Анатолий Николаевич / Deshuk Anatoly Nikolaevich, ORCID: 0000-0001-7316-6720
** – автор, ответственный за переписку / corresponding author*

Поступила / Received: 28.01.2025 *Принята к публикации / Accepted for publication: 21.03.2025*