

А. И. Масюкевич¹, П. В. Гарелик¹, А. В. Язепчик¹, Д. А. Житарев²

ПЕРСПЕКТИВА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА У КРЫС АНТИЦИТОКИНОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

¹ *Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь;*

² *Городская клиническая больница № 4, г. Гродно, Беларусь*

Ключевые слова: панкреатит, тоцилизумаб, консервативная терапия.

A. I. Masyukevich¹, P. V. Garelik¹, A. V. Yazepchik¹, D. A. Zhitarev²

PROSPECTS FOR THE TREATMENT OF ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS IN RATS WITH ANTICYTOKINE DRUGS

¹ *Grodno State Medical University, Republic of Belarus;*

² *City Clinical Hospital № 4 of Grodno, Republic of Belarus*

Keywords: pancreatitis, tocilizumab, conservative therapy.

Актуальность. На сегодняшний день заболеваемость и смертность при остром панкреатите (ОП) остаются актуальным предметом обсуждения среди экстренных хирургов. С 1961 по 2016 гг. в Европе и Северной Америке наблюдался устойчивый рост заболеваемости ОП примерно на 3 % в течение одного года. В США данное заболевание является распространенной причиной госпитализации, что составляет около 300 000 пациентов ежегодно. Рост заболеваемости ОП может быть связан с увеличением распространённости факторов риска (употребление алкоголя и жирной пищи, избыточная масса тела, повышенное содержание триглицеридов в крови), улучшением методов диагностики, увеличением продолжительности жизни и повышением осведомлённости пациентов о заболевании. При этом существуют тяжелые формы острого некротизирующего панкреатита (ОНП), что могут привести к серьезным, представляющим угрозу для жизни осложнениям, смертность при которых достигает 30–90 % [1, 2]. В Республике Беларусь с 2010 по 2018 гг. отмечается снижение общей заболеваемости с 10329 до 5657 случаев, однако летальность при ОП увеличилась в 1,82 раза (1,7 % — в 2008 г., 3,1 % — в 2018 г.) за счет возрастания количества деструктивных форм [3]. Исходя из этого, лечение ОНП представляет особую востребованность для нашей страны.

Своевременное начало лечения имеет решающее значение для снижения уровня смертности и минимизации риска инфекционных осложнений, согласно опубликованным отечественным клиническим протоколам (2024 г.), стандарту специализированной медицинской помощи взрослым при ОП (Российская Федерация, 2022 г.) и некоторым зарубежным руководствам: руководство Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG) по лечению ОП (2013 г.), рекомендации Американской панкреатической ассоциации (APA) по лечению ОП (2013 г.), руководство Американской гастроэн-

терологической ассоциации (AGA) по лечению ОП (2018 г.). При этом большое внимание уделяется консервативному лечению, которое оказывается эффективно в 75–85 % случаев. Медикаментозная терапия актуальна и для ОП, при проведении которой снижается объем поражения поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, что несколько уменьшает количество оперативных пособий. Результаты эффективности предлагаемых методов лечения подтверждаются многочисленными экспериментальными и клиническими рандомизированными исследованиями с доказательной базой. Данные исследования являются перспективой в лечении ОП и его деструктивных осложнений [4, 5].

В ходе дальнейшего поиска новых методов лечения ОП с точки зрения его патогенетической обоснованности особый интерес представляет цитокиновый путь интерлейкина-6. Он играет важную роль в каскаде воспалительных реакций при развитии ОП. Исходя из этого, ингибирование интерлейкина-6 видится перспективным в снижении тяжести ОП, особенно на начальных этапах (в ферментативную фазу) [6]. Среди известных ингибиторов интерлейкина-6 в отношении безопасности и эффективности активно применяется в ревматологической и дерматологической практике моноклональный препарат тоцилизумаб [7]. Целесообразность его применения при ОП изначально следует проводить в эксперименте с дальнейшей возможностью его использования в клинической практике.

Цель: провести оценку показателей общего анализа крови при лечении экспериментального ОП дополнительным введением тоцилизумаба.

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование было выполнено на 72 самках линии Wistar в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (Страсбург, 1986), а также «Правилами и нормами гуманного обращения с биологическими объектами исследований» УО «Гродненский государственный медицинский университет». Всем крысам моделировался ОП по следующей методике: под кетаминным наркозом (внутримышечная инъекция, дозировка 20 мг/кг) после выполнения верхнесрединной лапаротомии и выведения в рану желудочно-селезеночной части поджелудочной железы животного, в толщу вышеуказанного органа путем трех инъекций по 0,1 мл на равном удалении друг от друга вводился ионный детергент — 10 % раствор додецилсульфата натрия. Для дальнейшего исследования животные были распределены на 4 группы: группа № 1 — группа наблюдения (выполнялось только моделирование ОП), группа № 2 — медикаментозное лечение ОП в течение первых 3 суток (внутримышечное введение ранитидина 4 мг/кг, метоклопрамида 0,2 мг/кг и цефтриаксона 40 мг/кг каждые 12 часов, внутривенное введение кеторолака 1 мг/кг каждые 8 часов), группа № 3 — медикаментозное лечение ОП в течение 3 суток с дополнительным однократным введением тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг спустя 6 часов от момента воспроизведения ОП,

группа № 4 — медикаментозное лечение в течение 3 суток и введение тоцилизумаба в то же время, но в дозировке 8 мг/кг. По прошествии 24, 96, 192 часов животные выводились из опыта с последующим забором крови для выполнения общего анализа крови. Среди оцениваемых показателей были: количество эритроцитов, количество лейкоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, количество тромбоцитов, состав лейкоцитарной формулы. Для погибших крыс гематологические исследования не проводились. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы Statistica 10.

Результаты. После воспроизведения ОНП в исследуемых группах отмечалась следующая летальность: в группе № 1 — 16,67 % (3 крысы погибли), в группе № 2 с проведением стандартного лечения — 22,22 % (4 особи), в группах № 3 и № 4 с дополнительным введением тоцилизумаба — 0 % ($p > 0,05$ относительно групп № 1 и № 2).

При проведении сравнения гематологических показателей на контрольные временные интервалы получены следующие данные (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение гематологических показателей между исследуемыми группами

Показатель	Интервал	Группа № 1, M ± SD (n = 6 через 24 ч, n = 4 через 96 ч, n = 5 через 192 ч)	Группа № 2, M ± SD (n = 6 через 24 и 96 ч, n = 2 через 192 ч)	Группа № 3, M ± SD (n = 6)	Группа № 4, M ± SD (n = 6)
WBC, × 10 ⁹ /л	24 часа	12,4 ± 1,4	12,9 ± 1,2	10,6 ± 1,5 [^]	9,1 ± 1,2 ^{**^^}
	96 часов	16 ± 2,5	10,4 ± 0,6 ^{***}	9,8 ± 0,8 ^{***}	7,73 ± 1,25 ^{****^}
	192 часа	11,8 ± 1,7	9,4 ± 1,2	8 ± 1,2 ^{**}	6,73 ± 0,94 ^{***}
Палочко- ядерные, %	24 часа	8,7 ± 2,5	7,8 ± 2,5	6,5 ± 2,35	5 ± 1,79 [*]
	96 часов	9,5 ± 1,3	9,7 ± 1,6	5,83 ± 1,72 ^{**^^}	3 ± 1,41 ^{***^^^∞}
	192 часа	7 ± 1,58	7,5 ± 0,71	3,67 ± 1,03 ^{****^}	1,83 ± 0,75 ^{****^^^∞}
Сегменто- ядерные, %	24 часа	62,3 ± 3,8	62,3 ± 3,3	47,2 ± 3,2 ^{****^^}	33,5 ± 6,8 ^{****^^^∞∞∞∞}
	96 часов	51,5 ± 3,9	44,2 ± 5	36 ± 4,7 ^{****^}	25,7 ± 5,5 ^{****^^^∞∞∞}
	192 часа	29,6 ± 4	26,5 ± 3,5	27,2 ± 5,9	21,3 ± 4,2
LYMPH, %	24 часа	23,2 ± 3,3	23,3 ± 3,1	40,3 ± 3,7 ^{****^^}	51,7 ± 7,1 ^{****^^^∞∞∞}
	96 часов	33 ± 2,2	37 ± 6,2	51,2 ± 3,7 ^{****^^}	63 ± 3,4 ^{****^^^∞∞∞∞}
	192 часа	56,4 ± 4	58 ± 5,7	62 ± 6,2	69,3 ± 5,3 ^{**}

Примечания: 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 относительно группы № 3: [∞] $p < 0,05$, ^{∞∞} $p < 0,01$, ^{∞∞∞∞} $p < 0,001$.

В группе № 2, где проводилась стандартная медикаментозная терапия, за исключением снижения лейкоцитов через 96 часов ($p < 0,001$), статистически значимых различий не выявлено, что говорит об отсутствии значимого влияния стандартного консервативного лечения на гематологические показатели.

В группе № 3 с дополнительным введением 4 мг/кг тоцилизумаба относительно группы № 1 выявлено достоверное снижение лейкоцитов через 96 ($p < 0,001$) и 192 часа ($p < 0,01$), палочкоядерных нейтрофилов — спустя 96 ($p < 0,01$) и 192 часа ($p < 0,001$), сегментоядерных нейтрофилов — после 96 и 192 часов ($p < 0,001$) и нарастание лимфоцитов по истечении 24 и 96 часов ($p < 0,001$). Кроме того, в группе № 3 по отношению к группе № 2 имеются следующие статистически значимые различия: снижение количества лейкоцитов через 24 часа ($p < 0,05$), палочкоядерных нейтрофилов — по истечении 96 и 192 часов ($p < 0,01$), сегментоядерных нейтрофилов — после 24 ($p < 0,001$) и 96 часов ($p < 0,05$), а также повышение количества лимфоцитов спустя 24 и 96 часов ($p < 0,001$). Вышеописанное снижение гематологических показателей позволяет судить об эффективности дополнительного применения тоцилизумаба при ОНП.

В группе № 4, где применялась дозировка тоцилизумаба 8 мг/кг, отмечается аналогичная картина по отношению к группам № 1 и № 2 в аспекте снижения тяжести ОНП. В то же время в сравнении с группой № 3 присутствует дополнительная статистически значимая разница в снижении количества палочкоядерных нейтрофилов через 96 и 192 часа ($p < 0,05$), сегментоядерных нейтрофилов — спустя 24 ($p < 0,001$) и 96 часов ($p < 0,01$), а также в повышении количества лимфоцитов после 24 ($p < 0,01$) и 96 часов ($p < 0,001$), что говорит о большей эффективности лечения ОНП тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг.

Выводы:

1. Стандартная консервативная терапия при ОНП не снижает летальность животных и не оказывает значимого влияния на гематологические показатели.

2. Дополнительное применение тоцилизумаба при ОНП обеспечивает отсутствие летальности и статистически значимое снижение гематологических показателей воспаления, что говорит об эффективности применяемой методики при данном заболевании.

3. Применение дозировки тоцилизумаба 8 мг/кг в сравнении с дозой 4 мг/кг показало дальнейшее достоверное снижение гематологических показателей (количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов), что говорит о его большей эффективности в отношении ослабления тяжести экспериментального ОНП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Iannuzzi, J. P.* Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis / J. P. Iannuzzi, J. A. King, J. H. Leong // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 162, № 1. – P. 122–134.

2. *Mederos, M. A.* Acute pancreatitis: a review / M. A. Mederos, H. A. Reber, M. D. Girgis // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, № 4. – P. 382–390.

3. *Острый панкреатит как хирургическая проблема* / Г. Г. Кондратенко, А. П. Василевич, П. С. Неверов [и др.] // Современный многопрофильный стационар — мультидисциплинарный подход к пациенту : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию

УЗ «10-я городская клиническая больница», Минск, 22 мая 2020 г. – Минск : БГМУ, 2020. – С. 69–70.

4. *Huang, Y.* Acute pancreatitis review / Y. Huang Y, D. S. Badurdeen // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 34, № 8. – P. 795–801.

5. *Эпидемиология и эволюция исторических аспектов дифференциально-диагностических критериев абдоминального болевого синдрома на примере острого панкреатита (обзор литературы) / А. А. Баулин, Л. А. Аверьянова, В. А. Баулин, О. А. Баулина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* – 2024. – № 3 (71). – С. 23–42.

6. *Tanaka, T.* IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb. Perspect Biol.* – 2014. – Vol. 6, № 10.

7. *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.