

# ПРЕДИКТОРЫ ГИПЕРЭРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ, ПРИВОДЯЩЕЙ К ЛЕТАЛЬНОМУ ИСХОДУ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

## PREDICTORS OF HYPERERGIC REACTION LEADING TO FATAL OUTCOME OF PANCREATIC NECROSIS

■ Щербюк А.Н.

■ Подольский Ф.В.

■ Кондакова П.Д.

■ Жабин С.Н.

■ Курский государственный медицинский университет

■ Shcherbyuk A.N.

■ Podolsky F.V.

■ Kondakova P.D.

■ Zhabin S.N.

■ Kursk State Medical University

E-mail: [zhabinsn@kursksmu.net](mailto:zhabinsn@kursksmu.net)

### Резюме

В статье «Предикторы гиперэргической реакции, приводящей к летальному исходу панкреонекроза» рассматриваются факторы, которые способствуют возникновению гиперэргической реакции и ухудшают прогноз у пациентов с панкреонекрозом. Это осложнение острого панкреатита характеризуется высокой смертностью, которая может достигать 40-70%. На ранних стадиях заболевания основной причиной смерти становится панкреатогенный шок, вызванный токсическим действием ферментов.

В исследовании уделяется особое внимание гиперэргической реакции, которая развивается как вторичный элемент патогенеза. Сенсibilизация организма происходит под воздействием изменённых белков, поступающих в кровь. Как следствие, иммунная система начинает вырабатывать антитела против тканей поджелудочной железы, что приводит к тяжелому поражению органа. Это особенно опасно при употреблении алкоголя или жирной пищи, которые могут спровоцировать резкое ухудшение состояния больных. Гипотеза авторов подтверждена результатами экспериментов на животных, у которых были вызваны аналогичные реакции.

Также подчеркивается необходимость раннего выявления предикторов гиперэргической реакции, что позволит своевременно диагностировать осложнения и предотвратить смертельные исходы. Хотя механизмы этой реакции требуют дальнейшего исследования, понимание её природы может оказать значительное влияние на подходы к лечению пациентов с панкреонекрозом.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, панкреонекроз, гиперэргическая реакция.

### Summary

The article "Predictors of a hyperergic reaction leading to a fatal outcome of pancreatic necrosis" examines factors that contribute to the occurrence of a hyperergic reaction and worsen the prognosis in patients with pancreatic necrosis. This complication of acute pancreatitis is characterized by high mortality, which can reach 40-70%. In the early stages of the disease, the main cause of death is pancreatogenic shock caused by the toxic effect of enzymes. The study pays special attention to the hyperergic reaction, which develops as a secondary element of pathogenesis. Sensitization of the body occurs under the influence of altered proteins entering the blood. As a result, the immune system begins to produce antibodies against pancreatic tissue, which leads to severe damage to the organ. This is especially dangerous when consuming alcohol or fatty foods, which can provoke a sharp deterioration in the condition of patients. The authors' hypothesis is confirmed by the results of experiments on animals in which similar reactions were caused. The need for early detection of hyperergic reaction predictors is also emphasized, which will allow timely diagnosis of complications and prevention of fatal outcomes. Although the mechanisms of this reaction require further study, understanding its nature can have a significant impact on approaches to the treatment of patients with pancreatic necrosis.

**Key words:** acute pancreatitis, pancreatic necrosis, hyperergic reaction

### Библиографическая ссылка на статью

Щербюк А.Н., Подольский Ф.В., Кондакова П.Д., Жабин С.Н.  
Предикторы гиперэргической реакции, приводящей к летальному исходу панкреонекроза // Innova. - 2024. - Т. 10. - № 3. - С.66-71.

### References to the article

Shcherbyuk A.N., Podolsky F.V., Kondakova P.D., Zhabin S.N.  
Predictors of hyperergic reaction leading to fatal outcome of pancreatic necrosis // Innova. - 2024. - T. 10. - № 3. - P.66-71.

На сегодняшний день острый панкреатит находится на третьем месте после аппендицита и острого холецистита в иерархии острой хирургической патологии. На протяжении долгого времени уровень летальности больных с данным заболеванием сохраняется на уровне 40-70% [1,3]. Основным осложнением, приводящим к смерти, является панкреонекроз. Патогенетически наиболее частой причиной является обильная и неконтролируемая активация пищеварительных ферментов [2]. После активации процесса различными этиологическими факторами, такими как: жирная, соленая, копченая пища, алкоголь в больших дозах, происходит повышение тонуса сфинктера Одди, увеличивается выделение пищеварительных ферментов, усиливается давление в желчевыводящих и панкреатических протоках. Далее происходит рефлюкс желчи в панкреатические протоки, смешение жидкостей и дальнейший заброс в поджелудочную железу (ПЖ), где пищеварительные ферменты активируются и некротизируют окружающую ткань [6,7]. Выявлено, что патогенетически в данном процессе можно выделить 3 периода. Первый период длится 1-3 дня и характеризуется гемодинамическими нарушениями, степень которых влияет на выраженность клинической картины. Во втором периоде (от 4 до 14 дней) проявляются клинические признаки с диагностическим подтверждением полиорганной недостаточности и токсической дистрофии паренхиматозных органов на фоне необратимых некротических изменений в паренхиме ПЖ. Третий период определяется как этап гнойно-септических осложнений (после 9-14-го дня от начала заболевания) [5].

По результатам исследования, проведенного в 1989 году Титовой Г.П. на основе данных НИИ СП им. Н.В. Склифосовского выявлено, что в ранние сроки панкреонекроза основной причиной смерти является панкреатогенный шок (84,7% от общего количества летальных случаев). При анализе причин такого исхода, автор выявила, что в течении первых трех суток заболевания ведущим механизмом является первичная ферментная интоксикация, приводящая к нарушению дыхательной и сердечной функции, в дальнейшем уже присоединяется токсическое действие продуктов распада очагов. Клинически данная особенность отражается в резком ухудшении состояния больного, госпитализированного в тяжелом, но не критическом состоянии, но в течении первых

трех суток приводящем к летальному исходу.

Ряд исследователей обосновывают подобное течение панкреонекроза с гиперэргической реакцией, то есть аллергией. Такие выводы авторы подтверждают экспериментальными работами, в которых вызывали появление антител у подопытных животных путем введения лошадиной сыворотки [7]. В первую очередь происходит sensibilization организма больного к белкам, затем начинается выработка антител к тканям ПЖ. При повторной иммунизации организма развивается анафилактическая органоспецифическая реакция по типу феномена Артюса или Шварцмана с поражением всей ПЖ [8].

Схожесть процесса наблюдается у больных, умерших в 1-3 сутки от начала заболевания. По нашим данным, резкое ухудшение на раннем этапе было у пациентов, с началом заболевания после пищевой провокации или приеме алкоголя. На основании этих клинических наблюдений, нами выдвигается научная гипотеза, что на раннем этапе панкреонекроза организм sensibilizруется в результате попадания в кровоток измененных действием ферментов белков. Далее у всех больных наступало мнимое улучшение состояния, включающее в себя стабильную гемодинамику и улучшение самочувствия продолжительностью 1-3 суток. Согласно нашей научной гипотезы, в этот момент происходит выработка антител к ткани поджелудочной железы. Также не стоит забывать о возможном исходном присутствии антител у больных хроническим панкреатитом. Следующим этапом, в следствии минимальной пищевой провокации, происходит резкое обострение панкреатита с выбросом новой порции антигена в кровь, приводящее к реакции по типу феномена Артюса и летальному исходу.

Определенно стоит также отметить тот факт, что аллергическая реакция является вторичным компонентом в патогенезе панкреонекроза, что характеризуется различием в патоморфологических процессах и титром антител, который в процессе заболевания возрастает. Поэтому гиперэргическая реакция усугубляет течение панкреонекроза, но не вызывает его [7].

Цель данного исследования – выявить предикторы, наступления гиперэргической реакции, приводящей к летальному исходу панкреонекроза.

**Материалы и методы.** Анализировались

истории болезни 98 пациентов, страдавших панкреонекрозом из различных стационаров (Московская область (МО), НИИСП им. Н.В. Склифосовского, проф. Щербюк А.Н), умерших в период с 1986 по 2020 гг. в 1-5-е сутки после внезапного ухудшения состояния на фоне стабильно тяжелого течения заболевания. Среди анализируемых наблюдений 78 - архивные, 20 - собственные. Для анализа отобраны истории болезни, в которых имелось достаточно данных для вычисления степени тяжести по системе APACH II. Все больные - мужчины в возрасте 35-43 лет. Для вычисления использовалась формула расчета тяжести [4].

**Результаты.** При изучении историй болезни умерших пациентов было отмечено, что степень тяжести, исходя из методики APACH II, была во всех случаях больше 9,0 и составила в среднем  $10,1 \pm 1,0$ , а лейкоцитоз крови не превышал 6,0 и в среднем был  $4,9 \pm 1,1 \cdot 10^9/\text{л}$ . При сравнении с группой из 40 больных, поступивших в больницы МО со степенью тяжести в пределах 9,8-10,2 ( $10,0 \pm 0,2$ ) и выписанных из стационара после выздоровления, оказалось, что лейкоцитоз у них был в пределах 9,3-12,1 ( $10,7 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

Таким образом, очевидным является тот факт, что в группе умерших больных с развившейся клиникой шока уровень лейкоцитов в крови и степень тяжести течения не соответствуют друг другу.

Именно это и указывает на присутствие в патогенезе влияния гиперэргической реакции, вызывающей ухудшение течения заболевания. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что критериями прогнозирования гиперэргической реакции при остром воспалении ПЖ, проявляющаяся в виде резкого ухудшения состояния и развития шока, приводящей к летальному исходу, является степень тяжести по системе APACH II больше 9,0, а лейкоцитоз крови меньше  $6,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , или соотношение степени тяжести к лейкоцитозу крови  $> 1,5$ . тяжести к лейкоцитозу крови  $> 1,5$ .

Демонстративным в этом отношении является собственное наблюдение автора.

Больной С, 35 лет. Доставлен машиной СМП с направляющим диагнозом. Предъявляет жалобы на боли в верхних отделах живота, тошноту, рвоту, слабость. Заболел за 1,5 суток до поступления, когда после обильного ужина с приемом алкоголя появились постепенно нарастающие боли в эпигастрии, тошнота, рвота. Ранее подобных приступов не было. Серьезных перенесенных и сопутствующих заболеваний в анамнезе нет.

При поступлении состояние расценено как тяжелое. Лейкоциты крови  $8,8 \times 10^9/\text{л}$ , амилаза мочи - 128 ед., температура тела -  $36,60^\circ\text{C}$ , ЧСС - 120 в 1 минуту, АД - 120/90 мм. рт. ст. Диагноз: ОП с неустановленной морфологической формой, степень тяжести по APACH II - 6,81. Больной поступил в хирургическое отделение общего профиля, где проводилась консервативная терапия в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями.

Состояние больного к началу 3-х суток заболевания ухудшилось. Несмотря на инфузионную терапию, был эпизод падения артериального давления. В тяжелом состоянии переведен в отделение реанимации.

Через трое суток от начала заболевания лейкоцитоз крови -  $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , температура тела -  $36,60^\circ\text{C}$ , амилаза мочи - 1800 ед., ЧСС - 130 в 1 минуту, АД - 110/70 мм. рт. ст., степень тяжести - 10,2. При этой тяжести состояния у больного выраженная бледность кожных покровов, багровый румянец, живот не вздут, ограниченно подвижный в верхнем отделе, напряженный и резко болезненный в эпигастрии и в правом подреберье. Произведена лечебно-диагностическая лапароскопия: в брюшной полости небольшое количество слегка желтого выпота, париетальная брюшина слабо инъецирована, бляшки жирового некроза не обнаружены, печеночно-двенадцатиперстная связка не отечна. Желчный пузырь без видимой патологии, несколько напряжен. Кишечник не изменен. В последующие сутки проводилась дезинтоксикационная терапия, общеукрепляющее и противовоспалительное лечение, вводились растворы глюкозы, новокаина, электролитов, белков, кровезаменителей. В качестве специфического лечения использован фторофур (20,0). По дренажам из брюшной полости поступало до 500 мл мутного геморрагического отделяемого. К вечеру третьих суток состояние больного субъективно улучшилось, однако ЧСС 120 в 1 минуту. Диагноз: ОП, геморрагический панкреонекроз, степень тяжести 9,2. Еще большие «ножницы» между степенью клинической тяжести и лейкоцитозом крови (соотношение  $> 2,5$ ).

На этот момент времени динамика тяжести по APACH II выглядела так: 6,8 - 10,2 - 9,2. Формально повода для беспокойства не было. Состояние, хотя и оставалось тяжелым, но было стабильным, наметилась даже некоторая тенденция к снижению степени тяжести, боли в животе стихли.

Утром на четвёртые сутки от начала заболевания больной нарушил запрет и выпил до 500 мл воды. Состояние резко ухудшилось: развился интоксикационный делирий, гемодинамика не стабильна, тахикардия до 140 в 1 минуту. Проводилась активная дезинтоксикационная и специфическая терапия, однако состояние прогрессивно ухудшалось и через 4 суток с момента ухудшения (10 суток от начала заболевания) наступила смерть. На секции выявлен тотальной геморрагический панкреонекроз, некроз забрюшинной клетчатки. Выпота и гнойного расплавления очагов некроза не было.

В иллюстрируемом клиническом примере можно проследить все этапы гиперэргического ответа организма: поступление измененных белков в кровь; сенсибилизация и выработка антител; новая провокация с последующим поступлением порции антигена, гиперэргическая реакция.

Имеющаяся аллергия усугубляет тяжесть течения панкреатита, что должно отразиться на плане лечения этих больных. Но это увеличение тяжести связано исключительно с особенностями организма больного, а не с закономерностями течения панкреатита. Как уже говорилось выше, мы располагали только 20 собственными наблюдениями гиперэргических реакций. Этого количества явно недостаточно для проведения статистического анализа с целью выявления регрессионной зависимости между исходом заболевания у этих больных, степенью клинической тяжести и лейкоцитозом крови. Во внимание принимается то, что поправка должна вноситься только, если степень клинической тяжести по APACH II больше 9,0, а лейкоцитоз крови меньше  $6,0 \cdot 10^9/\text{л}$  при давности заболевания не более 5 сут. Степень тяжести вычисляем по формуле:

$$Gr = G[1 + (1 - (L/G)) - 0,5],$$

где: G - степень тяжести по APACH II,

Gr - степень тяжести с учетом вероятности гиперэргического течения,

L - лейкоциты в крови в ед. СИ  $\cdot 10^9/\text{л}$ .

**Выводы.** Исходя из этой зависимости, клиническая степень тяжести у больного С. на 3-и сутки составила бы не 10,2, а 18,8, на 4-е сутки не 9,2, а 16,4. Такая высокая тяжесть состояния обязательно повлекла бы за собой еще более активные лечебные мероприятия. Своевременный прогноз гиперэргической реакции позволил бы вовремя провести массивную десенсибилизирующую терапию, что уменьшило бы риск смертельного исхода.

## Литература.

1. Багненко С.Ф., Благовестнов Д.А., Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Дибиров М.Д., Прудков М.И., Филимонов М.И., Чжао А.В. Острый панкреатит (протоколы, диагностика и лечение). М., 2014 / Bagnenko SF, Blagovestnov DA, Gal'perin EI, Dyuzheva TG, Dibirov MD, Prudkov MI, Filimonov MI, Chzhao AV. Ostryy pankreatit (protokoly, diagnostika i lechenie) [Acute pancreatitis (protocols, diagnosis and treatment)]. Moscow; 2014. Russian.

2. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Полиорганная недостаточность при остром деструктивном панкреатите. СанктПетербург: Санкт-Петербургский государственный научноисследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2009. 43 с. / Bagnenko SF, Gol'tsov VR. Poliorgannaya nedostatochnost' pri ostrom destruktivnom pankreatite [Multiple organ failure in acute destructive pancreatitis]. SanktPeterburg: Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy nauchnoissledovatel'skiy institut skoroy pomoshchi im. I.I. Dzhanelidze; 2009. Russian.

3. Диагностика и лечение острого панкреатита (Российские клинические рекомендации) – рекомендации, принятые на круглом столе в Санкт-Петербурге, 30 октября 2014 г. / Diagnosis and treatment of acute pancreatitis (Russian clinical guidelines) - recommendations adopted at the round table in St. Petersburg, October 30, 2014 Russian.

4. Коваленкова Е.И., Хаустов Р.И. Прогнозирования наступления аллергической реакции в виде скоротечного смертельного панкреатогенного шока с использованием системы оценки тяжести APACSII // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. - 2022. - №2 / Kovalenkova E.I., Haustov R.I. Prognozirovaniya nastupleniya allergicheskoy reakcii v vide skorotechnogo smertel'nogo pankreatogenno shoka s ispol'zovaniem sistemy ocenki tyazhesti APACSII // Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»: reabilitaciya, vrach i zdorov'e. - 2022. - №2

5. Bradley E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992 // ArchSurg. 1993. Vol. 128. P. 586–490 / Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. ArchSurg. 1993;128:586-90.

6. Bumbasirevic V., Radenkovic D.,

Jankovic Z., Karamarkovic A., Jovanovic B., Milic N., Palibrk I., Ivancevic N. Severe acute pancreatitis: overall and early versus late mortality in intensive care units // *Pancreas*. 2009. Vol. 38, N. 2. P. 122–125. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818a392f / Bumbasirevic V, Radenkovic D, Jankovic Z, Karamarkovic A, Jovanovic B, Milic N, Palibrk I, Ivancevic N. Severe acute pancreatitis: overall and early versus late mortality in intensive care units. *Pancreas*. 2009;38(2):122-5. DOI:10.1097/MPA.0b013e31818a392f.

7. Carnovale A., Rabitti P.G., Manes G., Esposito P., Pacelli L., Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event // *JOP*.

2005. Vol. 6. N 5. P. 438–444 / Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event. *JOP*. 2005;6(5):438-44.

8. Chih-Yuan Fu., Chun-Nan Yeh., Jun-Te Hsu., Yi-Yin Jan., Tsann-Long Hwang. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: Experience from 643 patients // *World J Gastroenterol*. 2007. Vol. 13, N13. P. 1966–1969 / Chih-Yuan Fu, Chun-Nan Yeh, Jun-Te Hsu, Yi-Yin Jan, and Tsann-Long Hwang. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: Experience from 643 patients. *World J Gastroenterol*. 2007;13(13):1966-9.