

## Патогенетические аспекты выбора медикаментозной терапии в лечении острого панкреатита

© В.Н. ЭКТОВ, М.А. ХОДОРКОВСКИЙ, А.В. КУРКИН

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

*Трудности определения эффективной лечебной тактики при остром панкреатите связаны со сложным многофакторным патофизиологическим механизмом развития этого заболевания. Центральную роль в патогенезе острого панкреатита играют нарушения микроциркуляции поджелудочной железы. Независимо от этиологии, нарастающие изменения микроциркуляции увеличивают степень ишемии поджелудочной железы, что усиливает синдром системного воспалительного ответа и формирует мультисистемную органную недостаточность. Первоначальное лечение больных с умеренно тяжелой и тяжелой формами острого панкреатита на фоне преходящей или стойкой органной недостаточности необходимо проводить в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии. В настоящее время нет лекарственных средств, эффективных в клинической практике для лечения острого панкреатита. Первоначальное лечение различных форм острого панкреатита по своей сути носит поддерживающий характер и направлено на купирование болевого синдрома, тошноты и рвоты, инфузионную терапию и раннее энтеральное питание. Показаниями к применению антибактериальной терапии при некротизирующем остром панкреатите являются случаи подтвержденного при помощи КТ или тонкоигольной аспирационной биопсии инфицированного панкреонекроза или клинические подозрения на инфицирование некротических скоплений. Для оценки тяжести и проведения лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом необходима слаженная работа мультидисциплинарной команды специалистов. На ранней стадии тяжелого острого панкреатита ответственность за координацию такой мультидисциплинарной работы должны нести специалисты отделений реанимации и интенсивной терапии, на поздней стадии (позже 2 недель) такую роль должны играть хирурги, определяющие тактику лечения осложнений некротизирующих форм острого панкреатита и применения различных вариантов инвазивных вмешательств.*

**Ключевые слова:** острый панкреатит; патогенез; лечение

## Pathogenetic Aspects of the Choice of Drug Therapy in the Treatment of Acute Pancreatitis

© V.N. EKTOV, M.A. KHODORKOVSKIY, A.V. KURKIN

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh,, Russian Federation

*Difficulties in determining effective treatment tactics for acute pancreatitis are associated with a complex multifactorial pathophysiological mechanism of the disease development. The central part in the pathogenesis of acute pancreatitis is taken by disorders of pancreatic microcirculation. Regardless of the etiology, increasing changes in microcirculation enhance the degree of pancreatic ischemia, thus intensifying the systemic inflammatory response syndrome and resulting in multisystem organ failure. Initial treatment of patients with moderate-to-severe and severe acute pancreatitis combined with transient or persistent organ failure should be carried out in intensive care units. Currently, there are no drugs effective for the treatment of acute pancreatitis in clinical practice. Initial treatment of various forms of acute pancreatitis is essentially supportive and aimed at relieving pain, nausea and vomiting, infusion therapy and early enteral nutrition. Indications for the use of antibacterial therapy in necrotizing acute pancreatitis are cases of infected pancreatic necrosis confirmed by CT or fine-needle aspiration biopsy, or clinical suspicion of infecting necrotic accumulations. To assess the severity and treat patients with severe acute pancreatitis, coordinated work of a multidisciplinary team of specialists is necessary. In the early stage of severe acute pancreatitis, responsibility for coordinating such multidisciplinary work should be borne by specialists of the intensive care units, at a late stage (in 2 weeks), such a role should be played by surgeons, determining the tactics of treating complications of necrotizing forms of acute pancreatitis and the use of various options for invasive interventions.*

**Keywords:** acute pancreatitis; pathogenesis; treatment

Трудности определения эффективной лечебной тактики при остром панкреатите (ОП) связаны со сложным многофакторным патофизиологическим механизмом развития этого заболевания. Воспалительный каскад развития ОП вызван внутриклеточным поступлением кальция с активацией панкреатического зимогена (профермента), приводящего к протеолизу паренхимы поджелудочной железы или «аутофагии» [1].

Повреждение ацинарных клеток поджелудочной железы приводит к активации периацинального миофибробластного ядерного фактора каппа-В (NFκB) и митоген-активированной протеинкиназы (MAP), которые генерируют поток провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (TNFα), интерлейкины (IL) – IL6, IL17 и IL18 [2,3,4]. Последующее высвобождение IL6 и цитоаттракция нейтрофилов усиливают этот ка-

скад цитокинов. Активация одного из цитокинов – эндотелина вызывает артериальную вазоконстрикцию и ишемическое повреждение тканей поджелудочной железы и кишечника [5]. Жидкостная секвестрация снижает внутрисосудистый объем, нарушая перфузию тканей и микроциркуляцию, что еще больше усугубляет ишемическое повреждение. Помимо местного воспаления в ложе поджелудочной железы провоспалительные цитокины, попадая в кровоток, могут вызывать системное воспаление и органную недостаточность. Последующее прогрессирование синдрома системного воспалительного ответа приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и ишемии кишечника, что нарушает защитный барьер слизистой оболочки кишечника и вызывает бактериальную транслокацию и системные инфекции.

Существуют физиологические особенности регулирования микроциркуляции поджелудочной железы. Было установлено, что инсулин (как и соматостатин) усиливает экзокринную секрецию поджелудочной железы. Эндокринные гормоны оказывают регулирующее влияние на экзокринную функцию поджелудочной железы, осуществляя так называемое инсуло-ацинарное взаимодействие [6]. Основная цель этого саморегулирования – поддерживать постоянный уровень перфузии панкреатической крови при нижнем пределе нормы 40 мл/мин на 100 г ткани [7]. Нарушения микроциркуляции поджелудочной железы играют центральную роль в патогенезе острого панкреатита. Фактически, нарушенная панкреатическая микроциркуляция – важный этап перехода от острой самоограниченной (интерстициальной отечной) формы панкреатита к его тяжелой форме – некротизирующему панкреатиту [8,9]. Нарушения микроциркуляции поджелудочной железы могут происходить из-за нескольких причин, включая гиповолемию, увеличение капиллярной проницаемости и гиперкоагуляцию. В этот процесс так же вовлечены образующиеся окислительно-свободные радикалы, повреждающие эндотелий капилляров. Независимо от этиологии, нарастающие изменения микроциркуляции увеличивают степень ишемии поджелудочной железы, что усиливает синдром системного воспалительного ответа и формирует мультисистемную органную недостаточность. В отличие от интерстициального отечного панкреатита, некротизирующий панкреатит приводит к прогрессирующему уменьшению количества пер-

фузированных капилляров после повреждения ацинарных клеток [8]. Тяжелый острый панкреатит – критическое заболевание с высоким уровнем смертности, сопровождающееся сложными и быстрыми изменениями состояния множественных систем органов. Для оценки тяжести и проведения лечения пациентов с тяжелым ОП необходима слаженная работа мультидисциплинарной команды специалистов, включающая персонал отделений неотложной помощи, клинической фармакологии, служб интенсивной терапии и визуализации, интервенционной радиологии, эндоскопии, хирургии, гастроэнтерологии [10].

Подавляющее большинство крупных валидационных исследований показало, что в настоящее время нет лекарственных средств, эффективных в клинической практике для лечения острого панкреатита. Сложные патофизиологические механизмы развития ОП актуализировали изучение возможностей применения в лечении этого заболевания различных лекарственных средств, включая антисекреторные препараты, ингибиторы протеаз, иммуномодуляторы, противовоспалительные средства и антиоксиданты [11].

Начиная с конца 1970-х годов, проводились многочисленные исследования по оценке результатов применения различных антисекреторных фармакологических средств в лечении острого панкреатита, которые показали, что применение глюкагона, атропина, кальцитонина, соматостатина и его синтетического аналога октреотида не оказывает эффективного влияния на основные результаты лечения – показатели осложнений и летальности [12,13].

Использование ингибиторов протеаз для лечения острого панкреатита, предложенное более 50 лет назад, включая новые поколения этих препаратов (апротинин, габексат и нафомостат), также не продемонстрировали доказанной результативности в лечении тяжелых форм ОП [14,15].

Ряд обсервационных исследований показали эффективность непрерывной региональной артериальной инфузии ингибиторов протеаз и антибиотиков в лечении тяжелых форм ОП [16,17]. Однако анализ с использованием общенациональной административной базы данных не подтвердил значимого влияния непрерывной региональной артериальной инфузии на показатели госпитальной летальности и частоты инфекционных осложнений [18].

Исследования результатов применения антиоксидантов (N-ацетилцистеин, метионин, бета-

каротин, селен, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, глутамин) не подтвердило их влияния на частоту развития органной недостаточности при ОП [19].

Среди положительных результатов применения лекарственных средств можно отметить терапевтическую роль индометацина в профилактике панкреатита, подтвержденную только у пациентов после выполнения ЭРПХГ [20].

Таким образом, из-за отсутствия эффективных фармакологических средств, влияющих на развитие острого панкреатита и его осложнений, первоначальное лечение различных форм ОП по своей сути носит поддерживающий характер и направлено на купирование болевого синдрома, тошноты и рвоты, инфузионную терапию и раннее энтеральное питание [21].

Адекватное обезболивание при ОП является важным компонентом лечебной тактики. Некупированный выраженный болевой синдром в дополнении к страданиям пациента вызывает ограничение грудного и диафрагмального дыхания с последующим нарушением вентиляции. Нет доказательств или рекомендаций по какому-либо ограничению назначения обезболивающих средств при ОП. При сильной боли может потребоваться опиоидная анальгезия. Хорошо известно, что морфин может вызывать спазм сфинктера Одди и теоретически усугубить течение панкреатита [22]. В связи с этим, рекомендуется назначать синтетические опиоиды (петидин), которые не стимулируют сокращение сфинктеров [23]. Другие клинические исследования показали, что морфин может быть эффективным и безопасным средством в облегчении болей у пациентов с ОП [24]. Сравнение внутривенного введения парацетамола с использованием НПВС и опиоидных препаратов не показало различий в эффективности обезболивания. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов следует избегать при острой почечной недостаточности. Если боль плохо контролируется высокодозной опиоидной терапией, то оправдано использование эпидуральной анестезии [24]. Следует интегрировать технологию анальгезии, контролируемой пациентом, в любую стратегию обезболивания при ОП [25].

Дыхательная недостаточность – наиболее частая форма органной недостаточности, наблюдаемой при тяжелом остром панкреатите.

По этой причине существует клиническая практика обеспечения кислородом всех пациен-

тов с момента их поступления до тех пор, пока не станет ясно, что у них легкий разрешающийся панкреатит без явлений органной недостаточности. Такой подход поддерживается консенсусным мнением экспертов [26].

Для купирования тошноты и рвоты в первые сутки госпитализации целесообразно назначение противорвотных препаратов, включая антагонисты дофамина (например, дроперидол), антагонисты серотонина (например, ондансетрон), кортикостероиды (например, дексаметазон), антигистаминные препараты (например, прометазин), холинолитики (например, скополамин). Лечебных эффектов от введения назогастрального аспирационного зонда при остром панкреатите легкой и средней степени тяжести ОП не отмечено, поэтому повсеместное использование назогастральных зондов при ОП не рекомендуется [27]. 90

Важность проведения агрессивной жидкостной реанимации получило повышенное внимание после работы J. Baillargeon с соавт. (1998), которые подчеркнули роль ранней и стойкой гемоконцентрации в прогнозировании плохих результатов лечения ОП. Показатели гематокрита при поступлении  $\geq 47\%$  или невозможность их снижения в течение первых 24 часов после поступления считаются факторами риска развития панкреонекроза [28]. Большинство рекомендаций предлагают проведение целенаправленной жидкостной реанимации для коррекции гипотонии, гемоконцентрации и поддержания адекватного диуреза. Существуют противоречия в определении необходимых объемов ранней инфузионной терапии – с указанием различных вариантов объема – 5 – 10 мл/кг/ч [26] или 150-600 мл/ч [27]. У пациентов с тяжелыми волевыми нарушениями, проявляющимися гипотонией и тахикардией, может потребоваться более быстрое (болюсное) введение жидкости. Потребность в инфузии жидкости следует пересматривать через частые интервалы времени в течение первых 24–48 часов после госпитализации. Агрессивная внутривенная гидратация должна контролироваться лабораторными показателями. В качестве маркеров успешной гидратации рекомендуется использование лабораторных показателей гематокрита, мочевины и креатинина [26,29].

В определении необходимого объема инфузии целесообразно использовать методику целенаправленной терапии (goal-directed therapy), когда скорость и объем инфузии определяется степенью отклонения показателей кровообращения в

попытке быстро восстановить их нормальные значения [30]. Например, целью инфузии может быть достижение в течение 6 часов показателей ЦВД 8–10 мм рт. ст., среднего артериального давления >65 мм рт. ст., скорости диуреза >0,5 мл/кг/ч и сатурации кислорода в центральной вене >70% [31]. Другими критериями целенаправленной инфузионной терапии могут быть частота сердечных сокращений, среднее артериальное давление, гематокрит, мочевина крови, креатинин, центральное венозное давление, изменение ударного объема и объема внутригрудной крови [32].

Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии рекомендует проводить начальную целенаправленную внутривенную жидкостную терапию лактатом Рингера со скоростью 5–10 мл/кг/час [30].

Существуют рекомендации по введению около 2,5–4 л растворов кристаллоидов в течение первых 24 часов с дозировкой 2 мл/кг/ч и начальным болюсом 20 мл/кг в первый час госпитализации [33]. Возможность проведения агрессивной гидратации со скоростью инфузии 250–500 мл/ч следует рекомендовать пациентам, у которых нет сопутствующих сердечнососудистых и почечных заболеваний. Ранняя агрессивная внутривенная гидратация наиболее эффективна в течение первых 12 – 24 часов после начала заболевания и может принести меньше пользы позже этого периода времени [21]. Рекомендуется начинать раннюю жидкостную реанимацию сразу после постановки диагноза ОП болюсным введением 1–2 литров раствора Рингера с последующей инфузией 3 мл/кг/ч и повторной оценкой реакции пациента на инфузию через 12 и 24 часа [34].

Для ранней внутривенной гидратации при ОП предпочтение отдается использованию раствора Рингера [26, 27, 30]. Применение раствора Рингера с лактатом оказалось более эффективным вариантом инфузии по сравнению с физиологическим раствором, что подтверждалось динамикой снижения показателей системного воспалительного ответа [29]. Вместе с тем, на основе рандомизированных исследований установлено, что доказательств превосходства лактата Рингера над физиологическим раствором являются слабыми [35,36]. Следует отметить, что хотя оба раствора являются изотоническими кристаллоидами, физиологический раствор в больших объемах может привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза. В этой ситуации низкий рН активирует трипсиноген, делая ацинарные клетки

более восприимчивыми к травме и увеличивая тяжесть течения ОП [29].

Важно учитывать, что раннюю гидратацию следует осторожно применять у определенных групп пациентов, таких как пожилые люди, у которых имеются хронические заболевания сердца или почек, чтобы избежать грозных осложнений (отек легких и абдоминальный компартмент-синдром) [37]. Внутривенное введение более 4,1 л жидкости в течение первых 24 часов приводит к увеличению числа осложнений, тогда как инфузия менее 3,1 л не вызывало неблагоприятных последствий [38]. Исследование 9489 пациентов с острым панкреатитом, что инфузия большого количества жидкости в первые 48 часов сопровождается повышенной смертностью [39]. Для пациентов с явлениями органной недостаточности при проведении ранней инфузионной терапии оправдано исследование углубленных параметров центральной гемодинамики.

Метаанализ рандомизированных и когортных исследований с включением 2626 пациентов был направлен на сравнительную оценку результатов применения агрессивной (от 3 мл/кг/ч до 5 мл/кг/ч в первые 24 часа лечения) и неагрессивной интравенозной жидкостной реанимации в лечении острого панкреатита. Не обнаружив существенной разницы в показателях смертности, частоте встречаемости синдрома системного воспалительного ответа и стойкой органной недостаточности, было установлено, что пациенты, получающие агрессивную инфузионную терапию, имели более высокий риск развития острого повреждения почек и острого респираторного дистресс-синдрома, приводящего к дыхательной недостаточности и искусственной вентиляции легких [40]. У пациентов с тяжелым ОП агрессивная жидкостная реанимация может привести к развитию абдоминального компартмент-синдрома и дыхательной недостаточности [41, 42]. Для оценки реакции пациентов на инфузионную терапию целесообразно осуществлять мониторинг внутрибрюшного давления [43]. Следует избегать агрессивной инфузионной терапии при появлении признаков надвигающейся объемной перегрузки (уменьшение сатурации при тахипноэ и увеличение внутрибрюшного давления) без улучшения перфузии органов-мишеней (стойкий низкий диурез и/или гипотония).

Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных углубленных исследований для определения конкретных групп

пациентов с тяжелым ОП, которым будет показана и эффективна агрессивная интравенозная инфузионная терапия.

Первоначальное лечение больных с умеренно тяжелой и тяжелой формой острого панкреатита на фоне преходящей или стойкой органной недостаточности необходимо проводить в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии.

Общие показания для лечения больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии могут определяться на основании следующих параметров [44]:

- 1) пульс <40 или >150 уд/мин;
- 2) систолическое артериальное давление <80 мм рт. ст. ( или среднее артериальное давление <60 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление >120 мм рт. ст.;
- 3) частота дыхания >35 в мин;
- 4) сывороточный натрий <110 ммоль/л или >170 ммоль/л;
- 5) сывороточный калий <2,0 ммоль/л или >7,0 ммоль/л;
- 6)  $p_{aO_2}$  <50 мм рт. ст.;
- 7)  $pH \leq 7,1$  или  $>7,7$ ;
- 8) глюкоза >800 мг/ дл (>44,4 ммоль/л);
- 9) кальций > 15 мг/дл (>3,75 ммоль/л);
- 10) анурия;
- 11) кома.

Стойкая органная дисфункция или возникновение органной недостаточности, несмотря на адекватную жидкостную реанимацию, является показанием для направления больного в отделение интенсивной терапии [25]. Кроме того, целесообразно рассмотреть возможность лечения в отделениях интенсивной терапии пациентов с высоким риском ухудшения клинического состояния – больных умеренно тяжелым ОП с сохраняющимся синдромом системного воспалительного ответа, пожилых и лиц с ожирением. В отделениях интенсивной терапии при возникновении у пациента органной недостаточности необходимо обеспечить проведение непрерывного мониторинга основных показателей жизнедеятельности [27].

Наиболее часто встречаемой формой органной недостаточности при остром панкреатите является острая почечная недостаточность, развивающаяся у 14–42% больных с тяжелой формой этого заболевания [45].

Непрерывную гемофильтрацию или гемодиализацию целесообразно выполнять в особо

тяжелых случаях ОП, когда отмечается нестабильная гемодинамика и анурия после достаточной начальной инфузии жидкости или в случаях развития абдоминального компартмент-синдрома. При других клинических формах тяжелого ОП эффективность гемофильтрации или гемодиализации является неопределенной [46,47].

Установлено, что клетки Th17 являются клеточным источником IL17, участвующего в воспалительных реакциях и аутоиммунных заболеваниях. Клетки Th17 и Treg взаимозависимо регулируют дифференцировку друг друга для поддержания иммунологического баланса [48]. Было изучено влияние гемофильтрации большого объема на дисбаланс Th17/Treg у пациентов с тяжелой формой ОП. В ходе исследования выявлено, что соотношение Th17/Treg и уровни связанных с ним цитокинов были значительно выше у пациентов с тяжелым ОП, чем у здоровых людей ( $P < 0,05$ ) и эти изменения были более выражены у пациентов с полиорганной недостаточностью, чем у пациентов с недостаточностью одного органа. После применения высокообъемной гемофильтрации показатели APACHE II, Th17, Treg, Th17/Treg, IL6, IL17 и IL10 значительно снизились ( $P < 0,05$ ). Благоприятное влияние гемофильтрации на дисбаланс Th17/Treg, возможно, связано с удалением лишних медиаторов воспаления [49]. Проведенный метаанализ, включающий лечение 242 пациентов, показал, что применение непрерывной гемофильтрации через 72 часа после начала лечения тяжелого ОП способствовало снижению показателей мочевины крови, С-реактивного белка и балльной оценки APACHE II. Кроме того, непрерывная гемофильтрация обеспечивает уменьшение выраженности абдоминального болевого синдрома и снижение показателей смертности [50]. В целом низкое качество имеющихся доказательств и недостаточное число исследований затрудняет объективную оценку эффективности применения различных вариантов непрерывной веновенозной гемофильтрации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом [51].

Перитонеальный лаваж в ранний период заболевания применялся у пациентов с тяжелым острым панкреатитом и наличием внутрибрюшинной жидкости в соответствии с теорией, что эта процедура, удаляя токсины и различные метаболиты из брюшной полости, минимизирует их системную абсорбцию и снижает влияние на воспалительную реакцию и органную недостаточность [52,53,54]. Однако систематический обзор

10 рандомизированных контролируемых исследований с участием 469 пациентов показал, что перитонеальный лаваж не приводит к существенной разнице в рисках развития смерти или осложнений [55] и его применение не поддерживается действующими международными рекомендациями.

Дыхательная недостаточность выявляется в 10–25% случаев тяжелого ОП, плевральный выпот определяется у 17% пациентов. Дыхательная недостаточность при ОП является самой ранней формой экстрапанкреатической органной дисфункции, развитие которой напрямую связано с выраженностью системной воспалительной реакции. При дыхательной недостаточности кислородная поддержка, даже с высоким потоком назального кислорода или постоянным положительным давлением в дыхательных путях, оказывается неэффективной для коррекции тахипноэ и одышки. Можно применять как неинвазивные, так и инвазивные методы искусственной вентиляции легких, но инвазивная вентиляция является обязательной в случаях, когда удаление бронхиального секрета становится неэффективным. При инвазивной вентиляции следует использовать стратегии защиты легких [25]. Оптимальное лечение дыхательной недостаточности обеспечивается ИВЛ с использованием низких дыхательных объемов, ограничением плато давления и положительным давлением в конце выдоха для минимизации повреждения легких [56].

Обоснование профилактического назначения антибиотиков пациентам с тяжелым ОП, у которых прогнозируется или установлен некротизирующий панкреатит, было направлено на уменьшение риска инфицирования некроза и снижение показателей осложнений и смертности. Проведенные в последующем исследования не подтвердили пользу такого подхода [57,58]. В настоящее время большинство международных и национальных клинических рекомендаций не рекомендуют профилактическое назначение антибиотиков для предотвращения инфекции при стерильных формах некротизирующего острого панкреатита [21,26,30, 59]. Не отмечено также лечебных эффектов от профилактического применения противогрибковых средств при остром панкреатите [60].

Вместе с тем, в японских рекомендациях по управлению острым панкреатитом (2015) указано, что профилактическое назначение антибиотиков при тяжелом и некротическом остром панкреатите может улучшить прогноз, если оно проводится

на ранних стадиях заболевания (в течение первых 72 часов) [27].

Более широко распространено утверждение, что показаниями к применению антибактериальной терапии при некротизирующем ОП являются случаи подтвержденного при помощи КТ или тонкоигольной аспирационной биопсии инфицированного панкреонекроза или клинические подозрения на инфицирование некротических скоплений [21,26,59].

Как известно, патогенные микробы могут достигать поджелудочной железы гематогенным путем, через билиарную систему или путем трансмуральной миграции за счет транслокации толстокишечных бактерий [61]. Большинство возбудителей инфекции поджелудочной железы – грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*), которые развиваются в результате нарушения кишечной флоры и поражения слизистой оболочки кишечника. Среди возбудителей вторичной панкреатической инфекции встречаются также грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Enterococcus*), анаэробы и иногда – грибы [62].

В некоторых случаях назначение антибактериальной терапии может привести к разрешению инфекции и даже позволяет избежать выполнения хирургических вмешательств при инфицированном панкреонекрозе [63,64]. Так, при метаанализе 8 исследований с участием 409 пациентов с инфицированным некрозом 324 больных успешно прошли консервативное лечение антибиотиками [65]. Но следует отметить, что подобная консервативная тактика реализуема только у избранной группы стабильных пациентов при тщательной клинической оценке их состояния. Отсутствие положительной динамики или ухудшение состояния больного требуют незамедлительного выполнения дренирующих вмешательств или некрэктоми.

Исследования фармакокинетики антибактериальных препаратов позволило определить антибиотики с высоким уровнем проникновения в ткань поджелудочной железы, обладающие высокой бактерицидной активностью против большинства микроорганизмов, вызывающих панкреатическую инфекцию. Аминогликозидные антибиотики (например, гентамицин и тобрамицин) в стандартных внутривенных дозах не проникают в поджелудочную железу в достаточной тканевой концентрации, чтобы создать минималь-

ную ингибирующую концентрацию для бактерий. Ацилуреидопенициллины и цефалоспорины третьего поколения имеют промежуточный уровень проникновения в ткань поджелудочной железы и эффективны против большинства грамотрицательных микроорганизмов, обнаруженных при инфекциях поджелудочной железы [66]. Среди антибиотиков только комбинированный препарат пиперациллин/тазобактам эффективен против грамположительных бактерий и анаэробов. Хинолоны (ципрофлоксацин и моксифлоксацин) и карбапенемы показывают хорошее проникновение в ткани поджелудочной железы и обладают дополнительным преимуществом – широким охватом действия на анаэробную микрофлору [67,68,69]. Однако из-за высокого уровня устойчивости хинолоны используются только у пациентов с аллергией на бета-лактамы препараты. Карбапенемы из-за распространения карбапенемрезистентной *Klebsiella pneumoniae* должны использоваться только у пациентов в очень тяжелом состоянии. Метронидазол, обладающий сфокусированным бактерицидным спектром против почти исключительно анаэробов, также отличается хорошим проникновением в ткань поджелудочной железы.

### Заключение

Для оценки тяжести и проведения лечения пациентов с тяжелым ОП необходима слаженная

работа мультидисциплинарной команды специалистов, включающая персонал отделений неотложной помощи, клинической фармакологии, служб интенсивной терапии и визуализации, интервенционной радиологии, эндоскопии, хирургии, гастроэнтерологии. Мультидисциплинарную команду должны возглавлять специалисты отделений, отвечающие за управление наиболее актуальными в данный период жизненно важными клиническими проявлениями заболевания. На ранней стадии тяжелого ОП ответственность за координацию такой мультидисциплинарной работы должны нести специалисты отделений реанимации и интенсивной терапии, на поздней стадии (позже 2 недель) такую роль должны играть хирурги, определяющие тактику лечения осложненных некротизирующих форм ОП и применения различных вариантов инвазивных вмешательств. Руководители подразделений, участвующие в работе мультидисциплинарной команды, должны эффективно координировать взаимодействие специалистов во время различных этапов диагностики и лечения со строгим соблюдением стандартизованных протоколов ведения больных.

### Дополнительная информация

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Список литературы

- Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(5):507–15. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283567f52
- Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1998;175(1):76–83. DOI: 10.1016/s0002-9610(97)00240-7.
- Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Градусов В.П. Вопросы тактики лечения больных с жидкостными скоплениями при остром панкреатите в свете новой классификации локальных осложнений острого панкреатита. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2016;9(2):114-123.
- Fischer SK, Williams K, Wang L, Capio E, Briman M. Development of an IL-6 point-of-care assay: utility for real-time monitoring and management of cytokine release syndrome and sepsis. *Bioanalysis.* 2019; 11:1777–85. DOI: 10.4155/bio-2019-0192
- Inoue K, Hirota M, Kimura Y, Kuwata K, Ohmura M, Ogawa M. Further evidence for endothelin as an important mediator of pancreatic and intestinal ischemia in severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 26(3):218–23. DOI: 10.1097/00006676-200304000-00002.
- Plusczyk T, Rathgeb D, Westermann S, Feifel G. Effects of somatostatin (SMS) on pancreatic microcirculation. *Dig Dis Sci.* 1997;42:2254–63. DOI: 10.1023/a:1018862616845. – EDN AKFZTF.
- Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006; 93:518–30. DOI: 10.1002/bjs.5316
- Knoefel WT, Kollias N, Warshaw A, Waldner H, Nishioka NS, Rattner DW. Pancreatic microcirculatory changes in experimental pancreatitis of graded severity in rat. *Surgery.* 1994;116: 904–13. PMID: 7940196
- Strate T, Mann O, Kleinhans H, Rusani S, Schneider C, Yekebas E. Microcirculatory function and tissue damage is improved after therapeutic injection of bovine hemoglobin in severe acute rodent pancreatitis. *Pancreas.* 2005;30:254–9. DOI: 10.1097/01.mpa.0000157481.22155.2d.

### References

- Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(5):507–15. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283567f52
- Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1998;175(1):76–83. DOI: 10.1016/s0002-9610(97)00240-7.
- Firsova VG, Parshikov VV, Gradusov VP. Tactical Issues of Treatment of Fluid Collections According to the Revised Atlanta Classification of Local Complications of Acute Pancreatitis. *Journal of Experimental and Clinical Surgery.* 2016;9(2):114-123. (in Russ.)
- Fischer SK, Williams K, Wang L, Capio E, Briman M. Development of an IL-6 point-of-care assay: utility for real-time monitoring and management of cytokine release syndrome and sepsis. *Bioanalysis.* 2019; 11:1777–85. DOI: 10.4155/bio-2019-0192
- Inoue K, Hirota M, Kimura Y, Kuwata K, Ohmura M, Ogawa M. Further evidence for endothelin as an important mediator of pancreatic and intestinal ischemia in severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 26(3):218–23. DOI: 10.1097/00006676-200304000-00002.
- Plusczyk T, Rathgeb D, Westermann S, Feifel G. Effects of somatostatin (SMS) on pancreatic microcirculation. *Dig Dis Sci.* 1997;42:2254–63. DOI: 10.1023/a:1018862616845. – EDN AKFZTF.
- Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006; 93:518–30. DOI: 10.1002/bjs.5316
- Knoefel WT, Kollias N, Warshaw A, Waldner H, Nishioka NS, Rattner DW. Pancreatic microcirculatory changes in experimental pancreatitis of graded severity in rat. *Surgery.* 1994;116: 904–13. PMID: 7940196
- Strate T, Mann O, Kleinhans H, Rusani S, Schneider C, Yekebas E. Microcirculatory function and tissue damage is improved after therapeutic injection of bovine hemoglobin in severe acute rodent pancreatitis. *Pancreas.* 2005;30:254–9. DOI: 10.1097/01.mpa.0000157481.22155.2d.
- Yin J, Chen Z, Niu W, Feng L, Fan B, Zhou L, Zeng B, Zhang J, Chen H, Tong B, Tong L, Chen X. Using a multidisciplinary team for the

10. Yin J, Chen Z, Niu W, Feng L, Fan B, Zhou L, Zeng B, Zhang J, Chen H, Tong B, Tong L, Chen X. Using a multidisciplinary team for the staged management and optimally minimally invasive treatment of severe acute pancreatitis. *Biosci Trends*. 2021;15(3):180–187. DOI: 10.5582/bst.2021.01075. – EDN XDYLTM.
11. Easler JJ, Mounzer R, Papachristou GI. Pharmacological therapy for acute pancreatitis: where are we now? Where are we going? *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012;58:365–76. PMID: 23207613
12. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg*. 2006;243:154–68. DOI: 10.1097/01.sla.0000197334.58374.70. – EDN YWCYJB.
13. Uhl W, Buchler MW, Malferteiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicenter trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut*. 1999;45:97–104. DOI: 10.1136/gut.45.1.97.
14. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y. 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;28:369–73. DOI: 10.1097/00006676-200405000-00003.
15. Piascik M, Ryzewska G, Milewski J, Olszewski S, Furmanek M, Walecki J. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas*. 2010;39:863–7. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181d37239. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181d37239.
16. Ino Y, Arita Y, Akashi T, Kimura T, Igarashi H, Oono T, et al. Continuous regional arterial infusion therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6382–7. DOI: 10.3748/wjg.14.6382.
17. Zhou M, Chen B, Sun H, Chen X, Yu Z, Shi H. The efficiency of continuous regional intra-arterial infusion in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreatol*. 2013; 13:212–5. DOI: 10.1016/j.pan.2013.02.004. – EDN FYFONZ.
18. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis: a propensity score analysis using a nationwide administrative database. *Crit Care*. 2013;17:R214. DOI: 10.1186/cc13029. – EDN HXGRWX.
19. Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, Bagul A, Galloway S, Formela L. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut*. 2007;56:1439–44. DOI: 10.1136/gut.2006.115873.
20. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med*. 2012; 366:1414–22. DOI: 10.1056/NEJMoal111103.
21. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9): 1400–15. DOI: 10.1038/ajg.2013.218. – EDN RKXRXJ.
22. Helm JF, Venu RP, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut*. 1988;29 (10):1402–7. DOI: 10.1136/gut.29.10.1402
23. Thune A, Baker RA, Saccone GT, Owen H, Toouli J. Differing effects of pethidine and morphine on human sphincter of Oddi motility. *Br J Surg*. 1990;77(9):992–5. DOI: 10.1002/bjs.1800770911.
24. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: a review of the best evidence. *Dig Liver Dis*. 2017; 49: 585–594. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.168. – EDN YGGMVO.
25. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:27. DOI: 10.1186/s1301701902470 – EDN MSWSPE.
26. Working Group IAP/APA. Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13(4 Suppl 2):e1–15. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063. – EDN UTWLVL.
27. Yokoe M, Takada T, Mayumi T. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015; 22:405–432. DOI: 10.1002/jhbp.259. – EDN UPXOON.
28. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2130–4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00608.x.
29. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 710–7. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.026.
30. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018; 50: 524–546. DOI:10.1055/a05885365 – EDN WWDCYJ.
31. Wang MD, Ji Y, Xu J, Jiang DH, Luo L, Huang SW. Early goal-directed fluid therapy with fresh frozen plasma reduces severe acute staged management and optimally minimally invasive treatment of severe acute pancreatitis. *Biosci Trends*. 2021;15(3):180–187. DOI: 10.5582/bst.2021.01075. – EDN XDYLTM.
11. Easler JJ, Mounzer R, Papachristou GI. Pharmacological therapy for acute pancreatitis: where are we now? Where are we going? *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012;58:365–76. PMID: 23207613
12. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg*. 2006;243:154–68. DOI: 10.1097/01.sla.0000197334.58374.70. – EDN YWCYJB.
13. Uhl W, Buchler MW, Malferteiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicenter trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut*. 1999;45:97–104. DOI: 10.1136/gut.45.1.97.
14. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y. 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;28:369–73. DOI: 10.1097/00006676-200405000-00003.
15. Piascik M, Ryzewska G, Milewski J, Olszewski S, Furmanek M, Walecki J. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas*. 2010;39:863–7. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181d37239. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181d37239.
16. Ino Y, Arita Y, Akashi T, Kimura T, Igarashi H, Oono T, et al. Continuous regional arterial infusion therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6382–7. DOI: 10.3748/wjg.14.6382.
17. Zhou M, Chen B, Sun H, Chen X, Yu Z, Shi H. The efficiency of continuous regional intra-arterial infusion in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreatol*. 2013; 13:212–5. DOI: 10.1016/j.pan.2013.02.004. – EDN FYFONZ.
18. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis: a propensity score analysis using a nationwide administrative database. *Crit Care*. 2013;17:R214. DOI: 10.1186/cc13029. – EDN HXGRWX.
19. Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, Bagul A, Galloway S, Formela L. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut*. 2007;56:1439–44. DOI: 10.1136/gut.2006.115873.
20. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med*. 2012; 366:1414–22. DOI: 10.1056/NEJMoal111103.
21. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9): 1400–15. DOI: 10.1038/ajg.2013.218. – EDN RKXRXJ.
22. Helm JF, Venu RP, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut*. 1988;29 (10):1402–7. DOI: 10.1136/gut.29.10.1402
23. Thune A, Baker RA, Saccone GT, Owen H, Toouli J. Differing effects of pethidine and morphine on human sphincter of Oddi motility. *Br J Surg*. 1990;77(9):992–5. DOI: 10.1002/bjs.1800770911.
24. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: a review of the best evidence. *Dig Liver Dis*. 2017; 49: 585–594. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.168. – EDN YGGMVO.
25. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:27. DOI: 10.1186/s1301701902470 – EDN MSWSPE.
26. Working Group IAP/APA. Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13(4 Suppl 2):e1–15. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063. – EDN UTWLVL.
27. Yokoe M, Takada T, Mayumi T. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015; 22:405–432. DOI: 10.1002/jhbp.259. – EDN UPXOON.
28. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2130–4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00608.x.
29. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 710–7. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.026.
30. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018; 50: 524–546. DOI:10.1055/a05885365 – EDN WWDCYJ.
31. Wang MD, Ji Y, Xu J, Jiang DH, Luo L, Huang SW. Early goal-directed fluid therapy with fresh frozen plasma reduces severe acute

31. Wang MD, Ji Y, Xu J, Jiang DH, Luo L, Huang SW. Early goal-directed fluid therapy with fresh frozen plasma reduces severe acute pancreatitis mortality in the intensive care unit. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(10):1987–8. PMID: 23673124
32. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
33. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972–1981. DOI: 10.1056/NEJMra1505202.
34. Lee PJ, Papachristou GI. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020 DOI: 10.1007/s1193802000322x
35. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: normal saline or lactated Ringer's solution? *World J Gastroenterol*. 2015;21:9367–72. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9367
36. Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Digest Dis*. 2018;19:335–41. DOI: 10.1111/1751-2980.12606.
37. Eckerwall G, Olin H, Andersson B. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr*. 2006 ; 25 : 497 – 504. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.10.012.
38. De Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1843 –1850. DOI: 10.1038/ajg.2011.236. – EDN PHTCRT.
39. Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K. Early crystalloid fluid volume management in acute pancreatitis: Association with mortality and organ failure. *Pancreatol*. 2011; 11: 351 – 361. DOI: 10.1159/000328965.
40. Gad M, Simons-Linares C. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(10): 1098–1106. DOI: 10.3748/wjg.v26.i10.1098.
41. Li L, Jin T, Wen S, Shi N, Zhang R, Zhu P, Lin Z, Jiang K, Guo J, Liu T, Philips A, Deng L, Yang X, Singh VK, Sutton R, Windsor JA, Huang W, Xia Q. Early rapid fluid therapy is associated with increased rate of noninvasive positive-pressure ventilation in hemococoncentrated patients with severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(9):2700–11. DOI: 10.1007/s10620-019-05985-w. – EDN SNOYSE.
42. De Laet IE, Malbrain MLNG, De Waele JJ. A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients. *Crit Care*. 2020;24:97–46. DOI: 10.1186/s13054-020-2782-1.
43. Bednarczyk JM, Fridfinnsson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness in to goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2017;45:1538–45. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002554.
44. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. *Crit Care Med*. 1999;27:633–8. PMID: 10199547
45. Company L, Saez J, Martinez J, Aparicio JR, Laveda R, Grino P. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2003;3(2):144–148. DOI: 10.1159/000070083.
46. Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, Drozdova N, Mukans M, Kazaka I. Early continuous veno-venous haemofiltration in the management of severe acute pancreatitis complicated with intra-abdominal hypertension: retrospective review of 10 years' experience. *Ann Intensive Care*. 2012;2:S21. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S21
47. Xu J, Tian X, Zhang C, Wang M, Li Y. Management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with early continuous veno-venous hemofiltration. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60:1749–52. DOI: 10.5754/hgel3351.
48. Rendon JL, Choudhry MA. Th17 cells: critical mediators of host responses to burn injury and sepsis. *J Leukoc Biol*. 2012;92:529–38. DOI: 10.1189/jlb.0212083.
49. Guo J, Li Z, Tang D, Zhang J. Th17/Treg imbalance in patients with severe acute pancreatitis: attenuated by high-volume hemofiltration treatment. *Medicine*. 2020;99:31(e21491) DOI: 10.1097/MD.00000000000021491
50. Guo Y, Cao F, Li C, Yang H, Xia S, Li F. Continuous hemofiltration reduces mortality in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Emerg Med Int*. 2020, Article ID 6474308, 10 p. DOI: 10.1155/2020/6474308
51. Lin Y, He S, Gong J, Ding X, Liu Z, Gong J, Zeng Z, Cheng Y. Continuous veno-venous hemofiltration for severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD012959. DOI: 10.1002/14651858.CD012959.pub2
52. Teerenhovi O, Nordback I, Eskola J. High volume lesser sac lavage in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 1989;76:370-3. DOI:10.1002/bjs.1800760418
53. Ihse I, Evander A, Gustafson I, Holmberg J T. Influence of peritoneal lavage on objective prognostic signs in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1986; 204:122-7. DOI:10.1097/000065819860800000004
54. Ranson JH, Berman RS. Long peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1990; 211:708-16, discussion 716-8. DOI:10.1097/000065819900600000009
55. pancreatitis mortality in the intensive care unit. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(10):1987–8. PMID: 23673124
56. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
57. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972–1981. DOI: 10.1056/NEJMra1505202.
58. Lee PJ, Papachristou GI. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020 DOI: 10.1007/s1193802000322x
59. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: normal saline or lactated Ringer's solution? *World J Gastroenterol*. 2015;21:9367–72. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9367
60. Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Digest Dis*. 2018;19:335–41. DOI: 10.1111/1751-2980.12606.
61. Eckerwall G, Olin H, Andersson B. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr*. 2006 ; 25 : 497 – 504. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.10.012.
62. De Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1843 –1850. DOI: 10.1038/ajg.2011.236. – EDN PHTCRT.
63. Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K. Early crystalloid fluid volume management in acute pancreatitis: Association with mortality and organ failure. *Pancreatol*. 2011; 11: 351 – 361. DOI: 10.1159/000328965.
64. Gad M, Simons-Linares C. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(10): 1098–1106. DOI: 10.3748/wjg.v26.i10.1098.
65. Li L, Jin T, Wen S, Shi N, Zhang R, Zhu P, Lin Z, Jiang K, Guo J, Liu T, Philips A, Deng L, Yang X, Singh VK, Sutton R, Windsor JA, Huang W, Xia Q. Early rapid fluid therapy is associated with increased rate of noninvasive positive-pressure ventilation in hemococoncentrated patients with severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(9):2700–11. DOI: 10.1007/s10620-019-05985-w. – EDN SNOYSE.
66. De Laet IE, Malbrain MLNG, De Waele JJ. A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients. *Crit Care*. 2020;24:97–46. DOI: 10.1186/s13054-020-2782-1.
67. Bednarczyk JM, Fridfinnsson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness in to goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2017;45:1538–45. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002554.
68. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. *Crit Care Med*. 1999;27:633–8. PMID: 10199547
69. Company L, Saez J, Martinez J, Aparicio JR, Laveda R, Grino P. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2003;3(2):144–148. DOI: 10.1159/000070083.
70. Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, Drozdova N, Mukans M, Kazaka I. Early continuous veno-venous haemofiltration in the management of severe acute pancreatitis complicated with intra-abdominal hypertension: retrospective review of 10 years' experience. *Ann Intensive Care*. 2012;2:S21. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S21
71. Xu J, Tian X, Zhang C, Wang M, Li Y. Management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with early continuous veno-venous hemofiltration. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60:1749–52. DOI: 10.5754/hgel3351.
72. Rendon JL, Choudhry MA. Th17 cells: critical mediators of host responses to burn injury and sepsis. *J Leukoc Biol*. 2012;92:529–38. DOI: 10.1189/jlb.0212083.
73. Guo J, Li Z, Tang D, Zhang J. Th17/Treg imbalance in patients with severe acute pancreatitis: attenuated by high-volume hemofiltration treatment. *Medicine*. 2020;99:31(e21491) DOI: 10.1097/MD.00000000000021491
74. Guo Y, Cao F, Li C, Yang H, Xia S, Li F. Continuous hemofiltration reduces mortality in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Emerg Med Int*. 2020, Article ID 6474308, 10 p. DOI: 10.1155/2020/6474308
75. Lin Y, He S, Gong J, Ding X, Liu Z, Gong J, Zeng Z, Cheng Y. Continuous veno-venous hemofiltration for severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD012959. DOI: 10.1002/14651858.CD012959.pub2
76. Teerenhovi O, Nordback I, Eskola J. High volume lesser sac lavage in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 1989;76:370-3. DOI:10.1002/bjs.1800760418
77. Ihse I, Evander A, Gustafson I, Holmberg J T. Influence of peritoneal lavage on objective prognostic signs in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1986; 204:122-7. DOI:10.1097/000065819860800000004
78. Ranson JH, Berman RS. Long peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1990; 211:708-16, discussion 716-8. DOI:10.1097/000065819900600000009

54. Ranson JH, Berman RS. Long peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1990; 211:708-16, discussion 716-8. DOI:10.1097/000065819900600000009
55. Dong Z, Petrov M S, Xu J, Shanbhag S, Windsor JA, Pang S. Peritoneal lavage for severe acute pancreatitis: a systematic review of randomised trials. *World J Surg.* 2010; 34:2103-8. DOI:10.1007/s0026801006653 – EDN NIPWWA.
56. Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care.* 2014;2(1):2. DOI: 10.1186/2052-0492-2-2. – EDN VZBYAP.
57. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18:279–84. DOI: 10.3748/wjg.v18.i3.279.
58. Lim CL, Lee W, Liew YX, Tang SS, Chlebicki MP, Kwa AL. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:480–91. DOI: 10.1007/s11605-014-2662-6. – EDN MAWHEN.
59. Baron T, DiMaio C, Wang A, Morgan K. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology.* 2020;158:67–75. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064. – EDN NJQJRI.
60. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1188–92. DOI: 10.1038/ajg.2010.497. – EDN PAHZPR.
61. Mourad MM, Evans R, Kalidindi V, Navaratnam R, Dvorkin L, Bramhall SR. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99:107–12. DOI: 10.1308/rsann.2016.0355. – EDN ZTIEMY.
62. Reuken PA, Albig H, Rödel J, Hocke M, Will U, Stallmach A, et al. Fungal infections in patients with infected pancreatic necrosis and pseudocysts: risk factors and outcome. *Pancreas.* 2018;47:92–8. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000965.
63. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necrosis. *Pancreas.* 2005;30:195–9. DOI: 10.1097/01.mpa.0000153613.17643.b3.
64. Garg PK, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:1089–94. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.04.011. – EDN HEVBJN.
65. Mouli VP, Vishnubhatla S, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;144:333–40. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.004. – EDN YWXUAA.
66. Otto W, Komorzycki K, Krawczyk M. Efficacy of antibiotic penetration into pancreatic necrosis. *HPB.* 2006;8(1):43-8.
67. Wacke R, Forster S, Adam U. Penetration of moxifloxacin into the human pancreas following a single intravenous or oral dose. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:994–9. DOI: 10.1093/jac/dkl353.
68. Schubert S, Dalhoff A. Activity of moxifloxacin, imipenem, and ertapenem against *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, and *Bacteroides fragilis* in monocultures and mixed cultures in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model simulating concentrations in the human pancreas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(12):6434-6. DOI: 10.1128/AAC.00872-12.
69. Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2187-2193. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2187.
55. Dong Z, Petrov M S, Xu J, Shanbhag S, Windsor JA, Pang S. Peritoneal lavage for severe acute pancreatitis: a systematic review of randomised trials. *World J Surg.* 2010; 34:2103-8. DOI:10.1007/s0026801006653 – EDN NIPWWA.
56. Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care.* 2014;2(1):2. DOI: 10.1186/2052-0492-2-2. – EDN VZBYAP.
57. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18:279–84. DOI: 10.3748/wjg.v18.i3.279.
58. Lim CL, Lee W, Liew YX, Tang SS, Chlebicki MP, Kwa AL. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:480–91. DOI: 10.1007/s11605-014-2662-6. – EDN MAWHEN.
59. Baron T, DiMaio C, Wang A, Morgan K. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology.* 2020;158:67–75. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064. – EDN NJQJRI.
60. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1188–92. DOI: 10.1038/ajg.2010.497. – EDN PAHZPR.
61. Mourad MM, Evans R, Kalidindi V, Navaratnam R, Dvorkin L, Bramhall SR. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99:107–12. DOI: 10.1308/rsann.2016.0355. – EDN ZTIEMY.
62. Reuken PA, Albig H, Rödel J, Hocke M, Will U, Stallmach A, et al. Fungal infections in patients with infected pancreatic necrosis and pseudocysts: risk factors and outcome. *Pancreas.* 2018;47:92–8. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000965.
63. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necrosis. *Pancreas.* 2005;30:195–9. DOI: 10.1097/01.mpa.0000153613.17643.b3.
64. Garg PK, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:1089–94. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.04.011. – EDN HEVBJN.
65. Mouli VP, Vishnubhatla S, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;144:333–40. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.004. – EDN YWXUAA.
66. Otto W, Komorzycki K, Krawczyk M. Efficacy of antibiotic penetration into pancreatic necrosis. *HPB.* 2006;8(1):43-8.
67. Wacke R, Forster S, Adam U. Penetration of moxifloxacin into the human pancreas following a single intravenous or oral dose. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:994–9. DOI: 10.1093/jac/dkl353.
68. Schubert S, Dalhoff A. Activity of moxifloxacin, imipenem, and ertapenem against *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, and *Bacteroides fragilis* in monocultures and mixed cultures in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model simulating concentrations in the human pancreas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(12):6434-6. DOI: 10.1128/AAC.00872-12.
69. Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2187-2193. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2187.

## Информация об авторах

1. Эктон Владимир Николаевич – д.м.н., профессор кафедры специализированных хирургических дисциплин, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, e-mail: [ektov.vladimir@yandex.ru](mailto:ektov.vladimir@yandex.ru)
2. Ходорковский Марк Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры специализированных хирургических дисциплин, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, e-mail: [vgmi\\_30@mail.ru](mailto:vgmi_30@mail.ru)
3. Куркин Александр Васильевич – к.м.н., ассистент кафедры специализированных хирургических дисциплин, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, e-mail: [av\\_kurkin@mail.ru](mailto:av_kurkin@mail.ru)

## Information about the Authors

1. Vladimir Nikolaevich Ektov – M.D., Professor of the Department of Specialized Surgical Disciplines, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: [ektov.vladimir@yandex.ru](mailto:ektov.vladimir@yandex.ru)
2. Mark Anatolievich Khodorkovsky – M.D., Professor of the Department of Specialized Surgical Disciplines, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: [vgmi\\_30@mail.ru](mailto:vgmi_30@mail.ru)
3. Alexander Vasilievich Kurkin – Ph.D., Assistant of the Department of Specialized Surgical Disciplines, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: [av\\_kurkin@mail.ru](mailto:av_kurkin@mail.ru)

## Цитировать:

Эктон В.Н., Ходорковский М.А., Куркин А.В. Патогенетические аспекты выбора медикаментозной терапии в лечении острого панкреатита. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2024; 17: 3: 137-146. DOI: 10.18499/2070-478X-2024-17-3-137-146.

## To cite this article:

Ektov V.N., Khodorkovskiy M.A., Kurkin A.V. Pathogenetic Aspects of the Choice of Drug Therapy in the Treatment of Acute Pancreatitis. *Journal of experimental and clinical surgery* 2024; 17: 3: 137-146. DOI: 10.18499/2070-478X-2024-17-3-137-146.