

<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-2-94-106>

Тактика инфузионной терапии у больных с острым деструктивным панкреатитом: обзор литературы

Д.Н. Проценко ^{1,2}, Д.С. Цветков ^{3,*}, Е.М. Шифман ^{3,4}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка"» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³ ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», Одинцово, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Инфузионная терапия — основной метод коррекции патологических изменений, которые возникают в фазу «асептического» воспаления при остром панкреатите. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Обобщить актуальные данные о схемах инфузионной терапии у больных с острым деструктивным панкреатитом, целесообразности применения различных инфузионных растворов и вариантов мониторинга эффективности терапии. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Исследование выполнено в соответствии с международными требованиями отчетности для обзоров (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Поиск осуществлялся в поисковых системах сети Интернет Pubmed и Cochrane Controlled Clinical Trials Register. Для отбора статей также был применен метод поиска по ссылкам литературы. Стратегия поиска не предусматривала ограничений по языку, типу и дате статьи. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Проведенный анализ данных литературы выявил два подхода к инфузионной терапии. Первоначальный интерес к «агрессивным» (4 л/сут и более) схемам инфузионной терапии в первые 24 ч заболевания в настоящее время сменился тенденцией к менее «агрессивным» схемам в связи с появившимися работами о высокой частоте различных осложнений (прогрессирование органной дисфункции, местные осложнения). Рассматривая качественный состав инфузионной терапии, безусловно, предпочтение следует отдавать кристаллоидам. Базовый мониторинг инфузионной терапии должен включать неинвазивные

Tactics of infusion therapy in patients with acute destructive pancreatitis: a narrative review

D.N. Protsenko ^{1,2}, D.S. Tsvetkov ^{3,*}, E.M. Shifman ^{3,4}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

³ Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russia

⁴ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION: Infusion therapy is the main method of correcting pathological changes that occur during the phase of "aseptic" inflammation in acute pancreatitis. **OBJECTIVE:** Summarize current data on infusion therapy regimens in patients with acute destructive pancreatitis, the advisability of using various infusion solutions and options for monitoring the effectiveness of therapy. **MATERIALS AND METHODS:** The study was carried out in accordance with international reporting requirements for reviews (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). The search was carried out in the following Internet search engines Pubmed and Cochrane Controlled Clinical Trials Register. To select articles, a literature reference search method was also used. The search strategy did not include restrictions on language, article type, or date. **RESULTS:** The analysis of literature data revealed two approaches to infusion therapy. The initial interest in "aggressive (4 liters per day or more)" infusion therapy regimens in the first 24 hours of the disease has now been replaced by a trend towards less "aggressive" regimens due to the publication of works on the high incidence of various complications (progression of organ dysfunction, local complications). When considering the qualitative composition of infusion therapy, preference should certainly be given to crystalloids. Basic monitoring of infusion therapy should include non-invasive methods: heart rate, blood pressure, diuresis rate. **CONCLUSIONS:** The analysis demonstrated different approaches to the tactics of infusion therapy in this category of patients. further research into the effectiveness and safety



методы: частоту сердечных сокращений, среднее артериальное давление, темп диуреза. **Выводы:** Анализ продемонстрировал различные подходы к тактике инфузионной терапии у данной категории больных. Необходимо дальнейшее исследование вопросов эффективности и безопасности инфузионной терапии с учетом различной степени тяжести острого панкреатита, возможности влияния качественного состава инфузии на течение данного заболевания и формирование рекомендаций стартовой и поддерживающей инфузионной терапии, основанных на принципах персонализированной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый панкреатит, инфузионная терапия, жидкостная реанимация, Рингер лактат

* *Для корреспонденции:* Цветков Денис Сергеевич — канд. мед. наук, руководитель Центра анестезиологии и реанимации, ГБУЗ «Одинцовская областная больница», Одинцово, Россия; e-mail: tsvetkov75@gmail.com

✉ *Для цитирования:* Проценко Д.Н., Цветков Д.С., Шифман Е.М. Тактика инфузионной терапии у больных с острым деструктивным панкреатитом: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2024;2:94–106. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-2-94-106>

📅 *Поступила:* 04.11.2023

📅 *Принята к печати:* 28.02.2024

📅 *Дата онлайн-публикации:* 27.04.2024

of infusion therapy, taking into account the varying severity of acute pancreatitis, the possibility of the influence of the qualitative composition of the infusion on the course of this disease and the formation of recommendations for initial and maintenance infusion therapy based on the principles of personalized medicine.

KEYWORDS: acute pancreatitis, infusion therapy, fluid responsiveness, Ringer lactate

* *For correspondence:* Denis S. Tsvetkov — Cand. Med. Sci., Head of Department for Anesthesiology and Intensive Care, Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russia; e-mail: tsvetkov75@gmail.com

✉ *For citation:* Protsenko D.N., Tsvetkov D.S., Shifman E.M. Tactics of infusion therapy in patients with acute destructive pancreatitis: a narrative review. Annals of Critical Care. 2024;2:94–106. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-2-94-106>

📅 *Received:* 04.11.2023

📅 *Accepted:* 28.02.2024

📅 *Published online:* 27.04.2024

DOI: 10.21320/1818-474X-2024-2-94-106

Введение

Острый панкреатит — воспалительное заболевание поджелудочной железы, течение которого характеризуется высокой частотой развития осложнений. Согласно имеющимся данным, ежегодно в мире регистрируется около 2,5 млн случаев заболевания [1]. При этом в 10–20 % развивается тяжелая форма, которая, согласно различным данным, приводит к летальному исходу в 15–40 % случаев [2]. Следует также подчеркнуть, что основная причина смерти в первую неделю заболевания — прогрессирование органной дисфункции, которая манифестирует уже в первые сутки в 17 % случаев у пациентов с тяжелой формой острого деструктивного панкреатита (ОДП) [3].

Инфузионная терапия на фоне отсутствия специфической фармакологической терапии в настоящий момент — один из базовых видов терапии у больных в первые 72 ч от начала заболевания. Согласно данным литературы, в настоящее время активно рассматриваются эффекты классического подхода — «агрессив-

ной» инфузионной терапии. Однако, несмотря на частое упоминание данного термина как в российской, так и зарубежной литературе, четкого определения «агрессивной» инфузионной терапии ни одним автором не сформулировано. Вероятно, следует ориентироваться на показатели 3–5 мл/кг/ч и более в первые 24 ч от начала заболевания, так как именно данную скорость использовали авторы в различных исследованиях, когда рассматривали вариант «агрессивной» инфузионной терапии [4]. В то же время чрезмерная инфузионная терапия может способствовать дальнейшему прогрессированию синдрома полиорганной недостаточности на фоне перегрузки миокарда и нарастанию интерстициального отека легочной паренхимы с развитием нарушений оксигенирующей функции легких. Имеются исследования, в которых было показано, что «неагрессивная» инфузионная терапия способна оказывать положительное влияние на течение и исход заболевания [5, 6]. Важная роль инфузионной терапии определяется еще тем, что корректное проведение инфузии позволяет минимизировать нарушения в респираторном, гемоди-

намическом (объемный транспорт кислорода) и тканевом компонентах системы транспорта кислорода и, следовательно, развитие синдрома гипоксии/реперфузии. Синдром гипоксии/реперфузии индуцирует нарушения в митохондриях, приводящие в определенных условиях к прогрессированию дисфункции или гибели клеток [7]. Клиническим проявлением этих изменений является нарастание органной дисфункции.

Поэтому, несмотря на наличие большого количества публикаций, посвященных вопросам тактики инфузионной терапии при ОДП, продолжается дискуссия, направленная на определение объема инфузии, вида инфузионных сред, а также необходимого объема гемодинамического мониторинга с целью обеспечения эффективности и безопасности.

Цель исследования

Цель данного обзора — обобщить актуальные данные о схемах инфузионной терапии у больных с ОДП, целесообразности применения различных инфузионных растворов и вариантах мониторинга эффективности терапии.

Материалы и методы

Был проведен обзор исследований, посвященный вопросам проведения инфузионной терапии у больных с ОДП. Исследование выполнено в соответствии с международными требованиями отчетности для обзоров (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Поиск осуществлялся в поисковых системах Pubmed и Cochrane Controlled Clinical Trials

Register. Для отбора статей также был применен метод поиска по ссылкам литературы. Стратегия поиска не предусматривала ограничений по языку, типу и дате статьи. Для поиска использовались следующие запросы: «acute pancreatitis and infusion therapy», «acute pancreatitis and fluid responsiveness», «acute pancreatitis and Ringer lactate».

Критерии включения в обзор: полнотекстовые публикации, посвященные проблеме тактики инфузионной терапии при деструктивном панкреатите, мониторингу гемодинамики у больных с ОДП, влиянию различных инфузионных растворов на эффективность инфузионной терапии у больных с ОДП.

Критерии исключения: дубликаты, резюме, тезисные публикации без полнотекстового варианта, публикации, не касающиеся проведения инфузионной терапии и гемодинамического мониторинга у больных с ОДП у взрослых (рис. 1).

Патофизиологические основы применения инфузионной терапии

Основные цели инфузионной терапии у больных с ОДП в фазу асептического воспаления: восстановление объема сосудистого русла, стабилизация гемодинамики и коррекция патологических изменений на уровне микроциркуляции. Данные нарушения возникают вследствие воздействия различных пищеварительных ферментов на фоне некроза клеток поджелудочной железы. В результате этого происходит нарастание уровня медиаторов воспаления, оказывающих воздействие на тонус сосудистой стенки (вазоконстрикция на уровне артериол) и функциональное состояние ее эпителия (повышение проницаемости) [3]. Одновременно происходит активизация системы гемостаза в сторону ги-

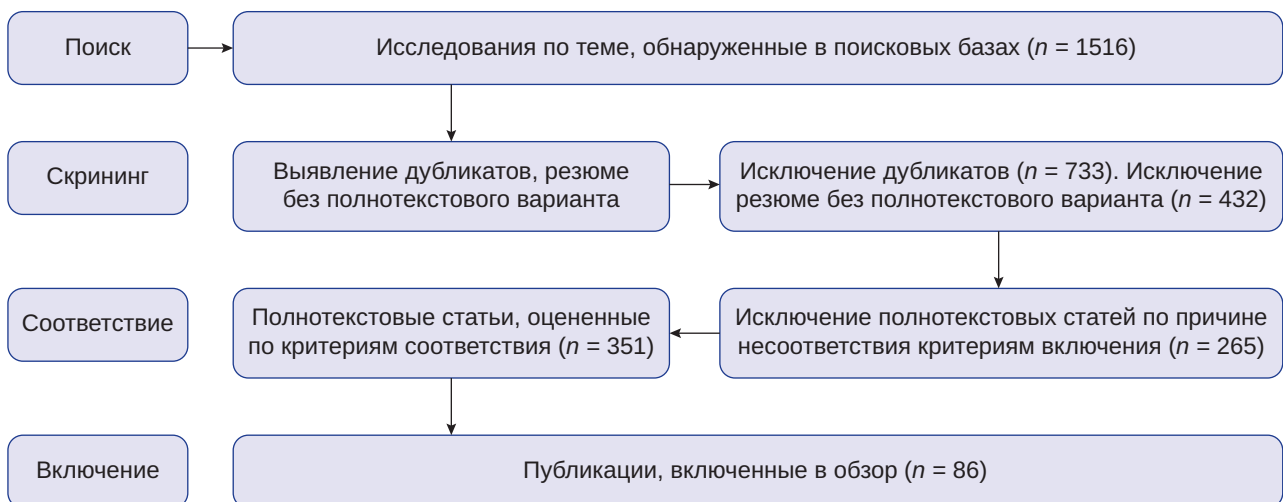


Рис. 1. Блок-схема алгоритма поиска литературы

Fig. 1. Block diagram of the literature search algorithm

перкоагуляции, в результате чего начинается массивное микротромбообразование на уровне микроциркуляции с замедлением или прекращением кровотока. Все эти процессы создают условия для развития синдрома гипоксии/реперфузии и возникновения органной дисфункции.

Клиническим проявлением изменений проницаемости сосудов служит выраженное депонирование жидкости в третьем «патологическом» пространстве (брюшная полость, плевральные полости), что сопровождается тахикардией, гипотонией, олигурией и лабораторными признаками гемоконцентрации.

Гемоконцентрация и уровень гематокрита — показатели, одними из первых предложенные для оценки тяжести течения и прогноза объема поражения поджелудочной железы [8, 9]. Так, в ряде исследований были продемонстрированы данные, что показатель уровня гематокрита 44 % и более в первые 24 ч от начала заболевания способствует прогрессированию некроза клеток поджелудочной железы и влияет на течение основного заболевания [9, 10]. Показателями, которые достаточно давно применяются как критерии оценки проводимой инфузионной терапии, являются мочевины и креатинин [11, 12]. У пациентов с ОДП на фоне внутрисосудистой гиповолемии и, следовательно, гипотонии создаются условия для возникновения нарушений почечного кровотока и фильтрационной функции почек. В данном случае прирост уровня мочевины и креатинина опосредованным образом отражает адекватность восстановления или уровень сохраняющихся нарушений на фоне инфузии. Для объективизации показателей, вероятнее всего, следует использовать критерии KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), которые позволяют определить стадию острого почечного повреждения.

Необходимо подчеркнуть, что цели инфузионной терапии у пациентов с ОДП существенно отличаются от задач, решаемых при коррекции гиповолемии на фоне острой кровопотери. Это обусловлено возникновением поражения эндотелия, повышением проницаемости сосудов и прогрессированием депонирования жидкости в интерстиции на фоне выраженного системного воспаления у больных с острым панкреатитом. В связи с этим в качестве целей инфузионной терапии у этой категории больных следует рассматривать не только восполнение сосудистого русла, но и коррекцию воспалительного ответа, стабилизацию сосудистой стенки и поддержание барьерной функции кишечной стенки [13].

Многочисленные работы, посвященные патогенезу ОДП, продемонстрировали роль инфузионной терапии в лечении данной категории больных. Это обстоятельство вызвало рост числа исследований, посвященных изучению эффектов и тактики инфузионной терапии при деструктивном панкреатите. В 1980-е годы появились первые работы, в которых изучалось влияние инфузионной терапии на течение острого панкреатита на различных моделях животных. Были представлены работы,

которые продемонстрировали положительные эффекты использования как кристаллоидных, так и коллоидных растворов [14–16]. Авторы исследований подтвердили улучшение спланхического кровотока в целом и перфузии поджелудочной железы в частности в работах у различных лабораторных животных (свиньи, собаки, крысы). Дальнейшие исследования были направлены на решение проблемы тактики инфузионной терапии у пациентов с различной тяжестью течения заболевания и выбора оптимальных инфузионных сред.

Кому показана инфузионная терапия?

Согласно Российским клиническим рекомендациям, принято выделять три формы острого панкреатита: легкую, среднетяжелую и тяжелую [17, 18]. Ключевым недостатком как классификации, представленной в российских рекомендациях, так и базовой классификации, принятой в Атланте [19] в 1992 г., является то, что тяжесть ОДП оценивается согласно времени возникновения осложнений от начала заболевания (органная дисфункция или наличие гнойно-септических осложнений). Такой подход позволяет только ретроспективно оценить как тяжесть процесса, так и качество проведенного лечения, включая инфузионную терапию. Однако такая классификация течения панкреатита не способствует решению одной из ключевых проблем — маршрутизации пациента (профильное отделение или отделение реанимации и интенсивной терапии), а также тактики инфузионной терапии (объем, скорость введения, мониторинг) в случае легкой или среднетяжелой (при отсутствии признаков органной дисфункции) формы острого панкреатита как главных инструментов профилактики появления и прогрессирования очагов некроза ткани поджелудочной железы и развития органной дисфункции. Согласно современным рекомендациям, отсутствуют различия в волевической нагрузке между легкой и среднетяжелыми формами [18]. При этом не вызывает сомнения, что выраженность гиповолемии достоверно различается при этих формах панкреатита. Это создает предпосылки для развития гиперволемии у пациентов с легкой формой, на этом фоне повышается риск развития осложнений. В то же время массивную инфузионную терапию следует назначать в обязательном порядке пациентам со средней и тяжелой формами ОДП. Основная цель инфузионной терапии — минимизация объема поражения поджелудочной железы и купирование проявлений системной воспалительной реакции. Было показано, что адекватная инфузионная терапия существенно влияет на выраженность органной дисфункции и показатель летальности у больных с острым панкреатитом [20, 21]. Одновременно с этим отсутствие положительной динамики на фоне проводимой терапии коррелирует со степенью поражения железы и служит неблагоприятным маркером течения заболевания [21, 22].

Какой вид инфузионного раствора целесообразно использовать?

До сих пор отсутствует однозначное мнение о том, какой именно раствор необходимо рассматривать как идеальный при проведении инфузионной терапии. Существуют различные исследования, в которых были изучены эффекты как коллоидов, так и кристаллоидов. Коллоиды, как правило, представлены растворами альбумина, гидроксипропилкрахмала и препаратами на основе желатина. Среди кристаллоидов наиболее часто применяются 0,9 % раствор натрия хлорида (физиологический раствор) или раствор Рингер лактат.

Исходя из теоретических предпосылок, коллоиды должны были стать оптимальным раствором для быстрой коррекции внутрисосудистой гиповолемии и, следовательно, гипотонии у больных с ОДП. Этому в первую очередь должен был способствовать большой размер молекулы используемого коллоида. В результате сохранялось высокое онкотическое давление и длительное удержание жидкости в просвете сосудистого русла. Дополнительным аргументом применения коллоидов считалась возможность их использования в значительно меньших объемах для достижения клинического эффекта по сравнению с кристаллоидами. Следовательно, снижались риски возникновения гиперволемии и осложнений, обусловленных этим состоянием, особенно в группе больных с сопутствующей кардиальной патологией. Первые экспериментальные и клинические исследования действительно подтвердили положительные свойства коллоидных растворов. Так, в эксперименте было выявлено уменьшение объема поражения поджелудочной железы на фоне внутриаортального введения коллоидных растворов [23], положительное влияние на микроциркуляторное русло [24] и синдром капиллярной утечки [25], снижение активности трипсиногена [26]. Авторы клинических работ сообщали о влиянии коллоидов на течение системной воспалительной реакции и более низкой вероятности возникновения синдрома интраабдоминальной гипертензии у этой категории пациентов [27]. Были также представлены работы, авторы которых отметили положительное влияние инфузии коллоидов по сравнению с кристаллоидами на показатели выраженности синдрома полиорганной недостаточности, инфекционных осложнений и течение воспалительной реакции [13]. Однако дальнейшие рандомизированные исследования, в которых проводилось сравнение применения растворов коллоидов и кристаллоидов, продемонстрировали более высокую частоту осложнений инфузионной терапии, уровня органной дисфункции и летальности при активном применении коллоидных растворов [28, 29]. В обзоре Lewis S.R. et al. (2018) было отмечено, что включение коллоидов в схемы инфузионной терапии повышало потребность в заместительной почечной терапии (относительный риск [RR] 1,35; 95 %-й доверительный интервал [95 % ДИ] 1,01–1,80; $p = 0,04$)

и увеличивало риск летального исхода (RR 1,17; 95 % ДИ 1,01–1,36; $p = 0,03$) [30]. Все эти опубликованные результаты привели к существенному снижению частоты использования коллоидных растворов у больных с ОДП. В настоящее время все современные клинические руководства рекомендуют использовать только кристаллоидные растворы при формировании программы инфузионной терапии [18, 31–33].

Длительное время основным раствором кристаллоидов, применяемым при проведении инфузионной терапии у больных с ОДП, был физиологический раствор. Однако массивная инфузия данного раствора способна привести к возникновению гиперхлоремии, снижению рН, нарастанию выраженности системной воспалительной реакции [34, 35] и, следовательно, прогрессированию тяжести заболевания. Гиперхлоремический ацидоз также способствует появлению почечной вазоконстрикции со снижением кровотока и развитию острого повреждения почек [36, 37]. В настоящее время также активно изучается эффективность и целесообразность применения раствора Рингер лактата у больных с ОДП. Имеются экспериментальные работы, которые продемонстрировали положительное влияние раствора Рингер лактата на течение системного воспаления, активность трипсина, выраженность метаболического ацидоза [38, 39]. В 2018 г. было опубликовано рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено более 15 000 пациентов, посвященное сравнению раствора Рингер лактата и физиологического раствора. Было продемонстрировано достоверное различие в частоте возникновения острого почечного повреждения (отношение шансов [OR] 0,90; 95 % ДИ 0,82–0,99; $p = 0,04$) и отсутствие различий в показателях 30-дневной летальности (10,3 и 11,1 %, $p = 0,06$) [39]. В последнее десятилетие был также представлен ряд рандомизированных исследований, в которых сообщалось о более благоприятном течении системного воспаления, тяжести заболевания у пациентов, получавших раствор Рингер лактат как основной компонент инфузионной терапии [40–42]. В настоящий момент опубликованы метаанализы, в которых также были отмечены положительные эффекты раствора Рингер лактата. Так, в метаанализе Di Martino M. et al. (15 исследований; 1074 пациента) выявлена достоверно более низкая частота развития осложнений на фоне инфузии раствора Рингер лактата (OR 0,48; 95 % ДИ 0,29–0,81; $p = 0,006$) [33]. В опубликованных за последние 5 лет метаанализах, сравнивавших клиническую эффективность кристаллоидов, различия в показателях степени органной дисфункции и летальности, были представлены разнонаправленные данные. Так, в одних исследованиях не было выявлено каких-либо различий в клинических исходах между группами, получавшими физиологический раствор или Рингер лактат [43, 44]. Однако в работе Ocskay K. et al. продемонстрирована достоверно более низкая частота летальных исходов, степень ор-

ганной дисфункции в группе пациентов, которым в качестве основного раствора использовали Рингер лактат [45]. Следует отметить, что эти данные были получены в группе пациентов со средней тяжестью течения острого панкреатита. В связи с этим в современных рекомендациях представлены различные взгляды о целесообразности применения определенного вида кристаллоидов. Так, ряд клинических рекомендаций определяет Рингер лактат как оптимальный раствор для инфузионной терапии у больных с ОДП [31, 32]. В то же время в российских клинических рекомендациях, как и в ряде зарубежных, это положение отсутствует [18, 46].

Тактика инфузионной терапии

Основным вопросом дискуссии при выборе тактики инфузионной терапии у больных с ОДП является целесообразность использования больших объемов в первые 24–48 ч от момента заболевания, а также скорость введения жидкости. На сегодняшний момент существует две принципиальные модели инфузионной терапии у пациентов с ОДП в первые 72 ч заболевания: «агрессивная» и «неагрессивная». В исследованиях, представленных Mayo Clinic group, под «агрессивной» тактикой понимают введение более 33 % всего 72-часового объема инфузии в первые 24 ч от начала терапии [47]. Mayo Clinic group представили два ретроспективных исследования [47, 48], в которых изучалась целесообразность применения «агрессивной» тактики инфузионной терапии. В первое исследование было включено 28 пациентов, получавших «неагрессивную» терапию, и 17 пациентов, получавших «агрессивный» тип инфузии. Достоверно более высокая летальность была выявлена в группе с «неагрессивной» тактикой инфузионной терапии (17 и 0 %; $p < 0,04$). Во втором исследовании в группе с «неагрессивным» типом инфузии отмечалось более выраженное течение системной воспалительной реакции. Схожие данные опубликовали Wall I. et al. [49]. Согласно полученным результатам в группе пациентов, которые получали объем инфузии 194 мл/ч в первые 6 ч и 188 мл/ч в следующие 12 ч, показатели объема поражения поджелудочной железы и летальности были достоверно выше, чем в группе, получавшей 234 мл/ч и 221 мл/ч соответственно в первые 6 ч и последующие 12 ч. В 2019 г. вышло мультицентровое ретроспективное исследование, включавшее 1097 пациентов, разделенных на две группы: группу «неагрессивной» инфузии (708 пациентов, менее 6000 мл в первые 24 ч) и группу «агрессивной» инфузии (389 пациентов, более 6000 мл в первые 24 ч) [50]. Средний уровень инфузии в группах составлял 3992 ± 1097 мл и 8706 ± 3011 мл соответственно ($p < 0,001$). Первоначальный анализ продемонстрировал достоверно больший показатель длительности искусственной вентиляции легких ($p < 0,001$) и летальности ($p < 0,05$) в группе с «агрессивным» типом инфузии. Однако в дальнейшем авторами были выделены

пациенты с критериями ОДП тяжелого течения согласно классификации Атланта (пересмотр 2012 г.). В группу с «агрессивной» инфузионной терапией был включен 201 пациент, в группу с «неагрессивной» инфузией — 167 пациентов. Проведенный анализ в данной подгруппе пациентов не выявил различий в показателях летальности ($p = 0,15$), частоты возникновения гнойно-септических осложнений ($p = 0,77$) и частоты хирургического лечения ($p = 0,76$). Одновременно с этим проведенный мультивариантный анализ продемонстрировал в группе с «агрессивным» типом инфузии снижение показателей летальности (OR 0,56; 95 % ДИ 0,32–0,98; $p < 0,05$).

Тем не менее в настоящее время имеются данные, что «агрессивная» инфузионная терапия иногда может приводить к увеличению показателей летальности и частоте осложнений у пациентов с острым панкреатитом. Так, по данным Mao E.Q. et al. [51], в группе с инфузионной терапией (10–15 мл/кг/ч в первые 72 ч) получены более высокие показатели летальности, длительности искусственной вентиляции легких, частоты возникновения интраабдоминальной гипертензии и сепсиса по сравнению с группой пациентов, получавших инфузию в объеме 5–10 мл/кг/ч. Этой же группой авторов была опубликована работа [52], демонстрирующая, что при достижении в группе пациентов уровня гематокрита 35 % в первые 48 ч показатель летальности был равен 36 %, а в группе сравнения с меньшим уровнем гематокрита — 15,3 %. Eckerwall G. et al. [6] отметили более высокую частоту развития дыхательной недостаточности (66 и 53 %; $p < 0,001$) у пациентов, получивших более 4000 мл инфузии в первые 24 ч. Во Y. et al. опубликовали в 2019 г. ретроспективное исследование, в которое было включено 179 пациентов с клинической картиной ОДП среднего и тяжелого течения [53]. Результаты исследования продемонстрировали, что в группе с «агрессивной» инфузией (4000 мл и более в первые 24 ч) острое почечное повреждение возникало достоверно чаще (53,12 и 25,64 %, $p = 0,008$), сохранялось более длительное время ($p = 0,038$), и была более высокая потребность в заместительной почечной терапии (47,27 и 30,65 %, $p = 0,042$). О неблагоприятных эффектах сообщили также и другие авторы, отметившие высокий уровень летальности и частоты развития органной дисфункции на фоне «агрессивных» режимов инфузионной терапии [5, 54, 55]. В 2020 г. был опубликован метаанализ, включивший 11 исследований (2685 пациентов), основной целью которого была оценка влияния «агрессивной» тактики инфузионной терапии на исходы заболевания [4]. Анализ в подгруппах пациентов, с учетом тяжести течения острого панкреатита, не проводился в связи с недостаточным количеством данных. В то же время авторы данного исследования отметили более высокую частоту развития острого почечного повреждения (RR 2,17; 95 % ДИ 1,66–2,83) и дыхательной недостаточности, коррекция которой требовала проведения искусственной вентиляции легких (RR 2,4; 95 % ДИ 1,63–3,54).

Учитывая достаточно противоречивые результаты различных схем инфузионной терапии, основанных на введении инфузионных сред с определенной скоростью в течение заданного промежутка времени, были предложены схемы с нагрузочной дозой (болюса) с последующим поддерживающим потребностями введением жидкости. Так, Nasr J.Y. et al. [56] предложили схему, которую используют в своей клинической практике: болюсное введение 20 мл/кг с последующим введением 3 мл/кг/ч в течение 24 ч. В 2011 г. была представлена работа Wu B.U. et al. [57], в которой сравнивались различные схемы инфузионной терапии с использованием двух видов кристаллоидов (раствор Рингер лактат и физиологический раствор): 20 мл/кг болюс + 3 или 20 мл/кг болюс + 1,5 мл/кг/ч и либеральный тип инфузионной терапии, при которой объем инфузии и скорость лечащий врач определял исходя из клинических данных. С целью оценки эффективности схем проводился мониторинг признаков системной воспалительной реакции и динамики уровня С-реактивного белка в течение 24 ч. Достоверных различий в этих показателях получено не было. Некоторые авторы рекомендовали использовать болюсное введение жидкости 20 мл/кг в течение 30–45 мин с последующей поддерживающей скоростью 2 мл/кг/ч в течение 36 ч [58]. Vuxbaum J.L. et al. (2017) сравнивали два режима инфузии: 20 мл/кг болюс + 3 мл/кг/ч и 10 мл/кг болюс + 1,5 мл/кг/ч [59]. В группе с «агрессивной» схемой инфузионной терапии была выявлена ранняя нормализация лабораторных параметров (гематокрит, креатинин, мочевины) и показателей системной воспалительной реакции. При этом не было зафиксировано осложнений, которые могли бы возникнуть на фоне массивной инфузии. Следует также подчеркнуть, что в исследование были включены только пациенты с ОДП средней степени тяжести. Также в 2017 г. было опубликовано ретроспективное многоцентровое исследование (1010 пациентов) [60], в котором изучалось влияние объема стартовой инфузионной терапии (первые 4 ч от момента госпитализации) и общего суточного объема инфузии в первые 24 ч на исходы заболевания. Соответственно объему стартовой инфузионной терапии пациенты были разделены на три группы: до 500 мл, 500–1000 мл, более 1000 мл. Достоверных различий в показателях летальности получено не было. В то же время у пациентов с инфузией до 1000 мл было отмечено наименьшее количество местных осложнений (парапанкреатический выпот, парапанкреатический некроз и некроз поджелудочной железы). Были получены достоверные различия (OR 0,54; 95 % ДИ 0,35–0,83; $p < 0,025$) по сравнению с группой пациентов, получавших инфузию в объеме до 500 мл. Однако при оценке влияния суточной инфузии достоверно большее количество местных осложнений (OR 2,61; 95 % ДИ 1,63–4,19; $p < 0,025$) и потребность в хирургическом вмешательстве (OR 6,9; 95 % ДИ 1,54–30,99; $p < 0,025$) были выявлены в группе с суточной инфузией более 4300 мл

по сравнению с группой, получавшей не более 3200 мл. Различий в группах, получавших суточный объем до 3200 мл и 3200–4300 мл, выявлено не было. В 2022 г. было опубликовано проспективное рандомизированное исследование WATERFALL [61], в котором проводилось сравнение двух режимов инфузионной терапии: 122 пациента получали 20 мл/кг в течение 2 ч с последующей инфузией 3 мл/кг/ч и 127 пациентов — 10 мл/кг при наличии гиповолемии и последующая инфузия 1,5 мл/кг/ч. При нормоволемии болюсная терапия не осуществлялась. Оценка проводилась через 12, 24, 48 и 72 ч. Признаки гиперволемии более часто проявлялись у пациентов с «агрессивной» тактикой инфузионной терапии (20,5 и 6 % соответственно), однако достоверных различий в клинических исходах не отмечено.

В связи с большим количеством противоречивых данных и недостаточным количеством проспективных рандомизированных исследований в настоящее время рекомендации по скорости и объему инфузионной терапии значительно различаются:

- 5–10 мл/кг/ч в течение первых 12–24 ч [32, 62];
- 250–500 мл/ч в первые 24 ч [31];
- 160–500 мл/ч мл при признаках гиповолемии или шока и 130–150 мл/ч у пациентов без признаков гиповолемии [63];
- 20 мл/кг в первые 45 мин; 3 мл/кг/ч в течение первых 12 ч; 1,5 мл/кг/ч под контролем гемодинамических показателей [64];
- 30–40 мл/кг/ч в течение 2 ч с последующей коррекцией на основании оценки волемического статуса и гемодинамических нарушений [18].

Мониторинг гемодинамики как основа пациент-ориентированной инфузионной терапии

Представленные ранее результаты различных исследований хорошо продемонстрировали, что инфузионная терапия у пациентов с ОДП может оказывать как положительное, так и отрицательное действие. «Агрессивные» схемы относительно хорошо переносятся пациентами с ОДП средней тяжести. При тяжелых формах, вследствие выраженной капиллярной утечки, массивная инфузия довольно часто сопровождается прогрессированием органной дисфункции и возникновением осложнений на фоне гиперволемии [65]. Это особенно выражено у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Таким образом, вероятнее всего, у этой категории больных следует проводить инфузионную терапию с использованием мониторинга, отражающего состояние волемического статуса, гемодинамики, тканевой перфузии и обеспечивающего безопасность и адекватность инфузии [66]. Параметры мониторинга, которые, согласно представленным литературным данным, использовались у больных с ОДП, можно разделить на неинвазивные, инвазивные и лабораторные данные:

- В клинической практике рутинно оценивают такие неинвазивные показатели, как частота сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (АДср) и темп диуреза. Высокая ЧСС с низкими АДср и темпом диуреза — патогномоничные признаки тяжелой гипоперфузии тканей [67]. Целевые значения, к которым необходимо стремиться при инфузионной терапии: ЧСС < 120 уд./мин, АДср — 65–85 мм рт. ст., темп диуреза — более 50 мл/ч. При этом не следует пренебрегать другими легко оцениваемыми признаками: цветом и температурой кожных покровов, симптомом капиллярного наполнения [68, 69]. Необходимо отметить, что среди неинвазивных методов оценки волемического статуса наиболее перспективным является использование ультразвука [70]. Главные преимущества ультразвука: его доступность как прикроватного метода и возможность оценивать показатели в динамике. Для оценки уровня волемии используется мониторинг нескольких показателей. Наиболее доступно и просто проводить оценку диаметра нижней полой вены или, как альтернатива, оценка уровня коллабироваия внутренней яремной вены. Эти показатели наиболее подходят для первоначального определения исходного уровня волемии. Для контроля эффективности проводимой инфузионной терапии целесообразно оценивать такие показатели, как конечный диастолический объем левого желудочка с одновременной оценкой сократительной функции левого желудочка (фракция выброса, ударный объем). В настоящее время представлено значительное количество работ, демонстрирующих возможность динамической оценки гемодинамики и волемического статуса у больных с шоком [71, 72]. Однако необходимо помнить, что ультразвуковое исследование (УЗИ) — это оператор-зависимая процедура, точность измерений в которой зависит от уровня владения навыками [73].
- Измерение инвазивных гемодинамических показателей доступно в отделениях реанимации и интенсивной терапии с помощью центрального венозного катетера и артериального катетера с оценкой формы пульсовой волны. Одна из самых доступных методик — измерение центрального венозного давления. В настоящее время проводится активная дискуссия о целесообразности рутинного применения этой методики для оценки уровня волемии. Это обусловлено рядом факторов, которые могут существенно повлиять на данный показатель. Несмотря на то что большинство специалистов отмечает малую информативность данной методики, продолжают появляться исследования о возможности ее применения у больных в критическом состоянии [74, 75]. Данные работы

отмечают более эффективное лечение пациентов в группах, в которых рутинно проводилось измерение центрального венозного давления и коррекция лечения на основании полученных данных. В то же время у больных с ОДП данная методика имеет определенные ограничения. В первую очередь на него оказывает влияние значение интраабдоминальной гипертензии [76, 77], часто встречающейся в этой группе пациентов. При этом некоторые авторы отмечают, что значения 5 мм рт. ст и ниже можно рассматривать как признак тяжелой гиповолемии [78, 79]. Безусловно, как основной метод мониторинга показатель центрального венозного давления использовать не следует. Однако в качестве скрининга для выявления выраженных нарушений и предварительной оценки проводимой терапии данная методика может использоваться в клинической практике. Для длительной и рутинной оценки нарушений гемодинамики и эффективности проводимой терапии, особенно у пациентов с тяжелой формой деструктивного панкреатита, следует проводить расширенный гемодинамический мониторинг на основании транспульмональной термодилуции. К таким методикам можно отнести PiCCO (Pulse Index Continuous Cardiac Output)-мониторинг. Использование данного вида мониторинга у больных с ОДП [80, 81] показало хорошую корреляцию с динамикой сердечного выброса на фоне инфузии и позволило своевременно выявлять ранние признаки перегрузки жидкостью, что положительно отражалось на качестве лечения. Это было обусловлено возможностью оценки показателей в реальном времени и своевременной коррекцией темпа инфузии, хотя, безусловно, требуются дополнительные исследования на большой популяции пациентов.

- К основным лабораторным критериям относятся уровень лактата и сатурация смешанной венозной крови [82]. В настоящее время эти показатели позволяют максимально быстро выявить нарушения тканевой перфузии и доставки кислорода. В отдельных работах [83, 84] было продемонстрировано, что показатели сатурации венозной крови и содержание лактата крови могут в достаточной степени характеризовать соответствие доставки потреблению кислорода и, следовательно, динамически отображать эффективность проводимой терапии. Дополнительно целесообразно проводить мониторинг уровня гематокрита, мочевины и креатинина [65]; эти показатели следует оценивать исходно и через 12–24 ч — в качестве маркеров восстановления тканевой перфузии. Опубликован ряд работ, показывающих важность оценки показателей гематокрита, мочевины исходно и через 24 ч от момента поступления

в стационар как предикторов тяжести и вероятности неблагоприятного течения заболевания [85]. Lin S. et al. в своем исследовании представили данные о том, что исходный уровень мочевины при поступлении $> 6,1$ ммоль/л и увеличение этого показателя до $8,3$ и выше свидетельствуют от тяжелом течении острого панкреатита, а уровень мочевины $13,3$ ммоль/л и отсутствие его снижения в первые 24 ч следует рассматривать как предиктор летального исхода [86].

Таким образом, в настоящее время существует множество методов мониторинга гемодинамики и оценки эффективности инфузионной терапии у больных с острым панкреатитом. Однако следует обратить внимание, что в исследованиях, посвященных проблеме эффективности мониторинга, авторы не рассматривали данный вопрос с учетом тяжести течения заболевания. Так, в качестве основных параметров контроля предлагаются неинвазивные показатели (ЧСС, артериальное давление, темп диуреза) в сочетании с лабораторными данными (гематокрит, мочевина, креатинин). Для пациентов с легкой степенью заболевания, вероятнее всего, данный объем мониторинга будет оптимальным. Пациентам со средней степенью тяжести, и особенно с тяжелым течением заболевания, требуются методы,

позволяющие в режиме реального времени оценивать изменения на фоне проводимой терапии и вносить нужную коррекцию. К таким методикам относится инвазивный мониторинг гемодинамики. Необходимо помнить, что инвазивный мониторинг — это дорогостоящая процедура, при проведении которой возможно возникновение различных осложнений. К сожалению, исследований, которые позволили бы четко сформулировать алгоритм его применения у больных с острым панкреатитом (стадия заболевания, объем мониторинга, время начала), не представлено. Это также требует дальнейшего изучения данной проблемы. Рассматривать ультразвуковые методы мониторинга гемодинамики у больных с острым панкреатитом в качестве альтернативы инвазивному мониторингу следует также с определенной долей осторожности. Это связано с тем, что научных работ, посвященных оценке УЗИ как эффективного метода для оценки показателей гемодинамики именно у этой популяции пациентов, крайне недостаточно. Как известно, у больных с острым панкреатитом происходит перераспределение жидкости с формированием третьего «патологического» пространства. В то же время основные работы для оценки волемического статуса и эффективности инфузионной терапии с использованием УЗИ были у пациентов с острой потерей жидкости (острая

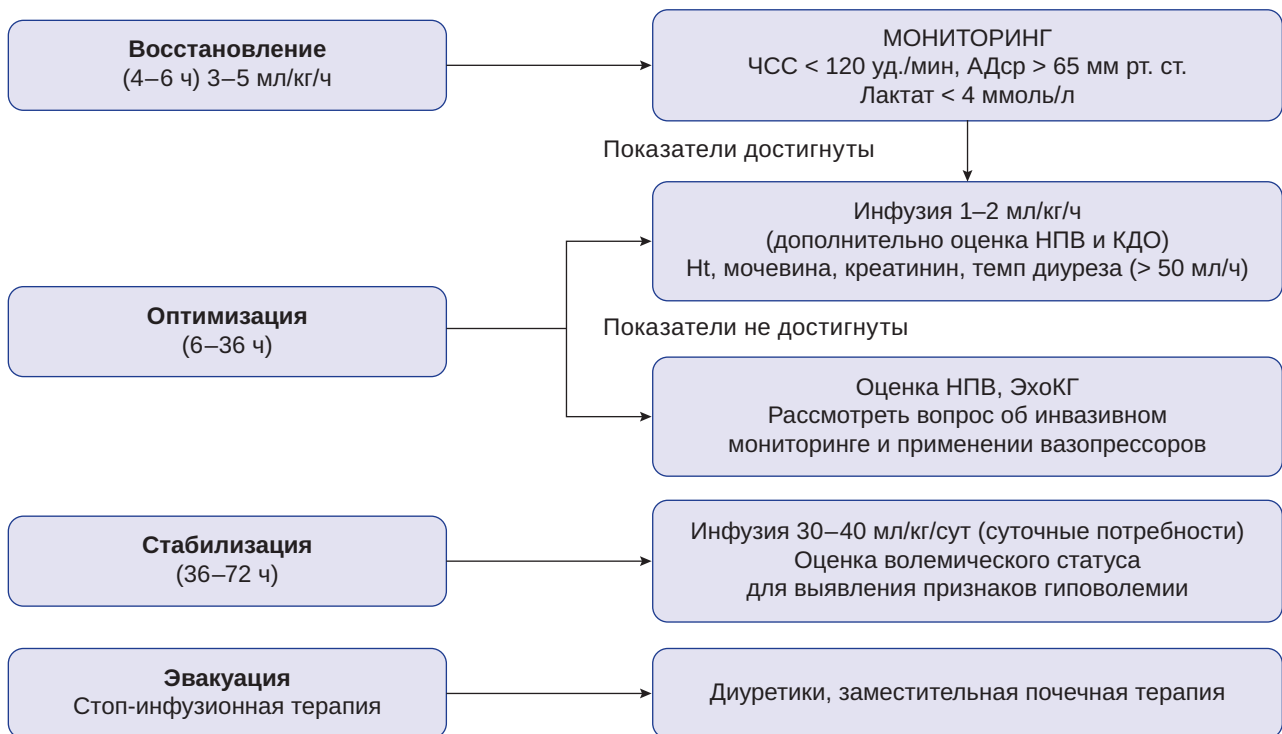


Рис. 2. Алгоритм инфузионной терапии при остром деструктивном панкреатите

АДср — среднее артериальное давление; КДО — конечный диастолический объем; НПВ — нижняя полая вена; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭхоКГ — эхокардиография.

Fig. 2. Algorithm of infusion therapy for acute pancreatitis

АДср — mean arterial pressure; КДО — end diastolic volume; НПВ — inferior vena cava; ЧСС — heart rate; ЭхоКГ — echocardiography.

кровопотеря, травма, эксикозы различного генеза). Все вышеперечисленное указывает на то, что необходимо создание алгоритмов, которые не только включали бы набор мониторируемых показателей, но и позволяли подбирать их с учетом тяжести заболевания.

Одновременно с мониторингом в первые 72 ч от момента начала заболевания рекомендуется использовать современную концепцию проведения инфузионной терапии R.O.S.E. (Resuscitation, Optimization, Stabilization, Evacuation), разработанную для пациентов в критическом состоянии. Данная концепция в полной мере отвечает на вопрос, каким образом необходимо изменять тактику ведения пациента в зависимости от данных мониторинга и течения заболевания [66]. В связи с этим целесообразно ее использовать у больных с острым панкреатитом (рис. 2), течение которого также характеризуется стадийностью и определяет тактику инфузионной терапии.

Заключение

Острый деструктивный панкреатит — патология, при тяжелом течении которой сохраняется высокий уровень летальности. Исходя из звеньев патогенезе ранней стадии данного заболевания, в результате которых у пациентов стремительно развивается экстравазация жидкости с развитием выраженной гиповолемии и гипотонии, инфузионная терапия считается ключевым методом лечения в острую фазу деструктивного панкреатита. В то же время, несмотря на наличие многочисленных исследований, вопрос качественного состава и объема и скорости введения жидкости остается дискуссионным. Первоначальный интерес к «агрессивным» (4 л/сут и более) схемам инфузионной терапии в первые 24 ч заболевания в настоящее время сменился тенденцией к менее «агрессивным» схемам в связи с появившимися работами о высокой частоте различных осложнений (прогрессирование органной дисфункции, местные осложнения). Также продолжается изучение схем болюсного «агрессивного» введения жидкости в первые 2–4 ч с последующей коррекцией скорости введения с учетом гемодинамических и лабораторных показателей. Рассматривая качественный состав инфузионной терапии, безусловно, предпочтение следует отдавать кристаллоидам, из которых в зарубежных исследованиях препаратом выбора в настоящий момент является Рингер лактат (в настоящее время в РФ недоступен). Российские клинические рекомендации в качестве аль-

тернативы рассматривают изотонические кристаллоиды — 0,9 % раствор натрия хлорида или раствор натрия хлорида сложный (калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид).

Мониторинг инфузионной терапии первоначально должен включать себя неинвазивные методы (ЧСС, АДср, темп диуреза) и лабораторные показатели (гематокрит, мочевины, креатинин). При отсутствии положительной динамики в первые 6–12 ч целесообразно дополнительное использование УЗИ для оценки нижней полой вены и конечного диастолического объема и/или при необходимости инвазивного мониторинга гемодинамики.

Необходимо дальнейшее исследование вопросов мониторинга инфузионной терапии с учетом различной степени тяжести острого панкреатита, возможности влияния качественного состава инфузии на течение данного заболевания и формирование рекомендаций стартовой и поддерживающей инфузионной терапии, основанных на принципах персонализированной медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Не требуется.

Ethics approval. Not required.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID авторов:

Цветков Д.С. — 0000-0003-1905-8627

Проценко Д.Н. — 0000-0002-5166-3280

Шифман Е.М. — 0000-0002-6113-8498

Литература/References

- [1] Xiao A.Y., Tan M.L., Wu L.M., et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 45–55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
- [2] Boxhoorn L., Voermans R.P., Bouwense S.A., et al. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2020; 396: 726–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6
- [3] Garg P.K., Singh V.P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019; 156: 2008–23. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041
- [4] Gad M.M., Simons-Linares C.R. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 1098–106. DOI: 10.3748/wjg.v26i10.1098
- [5] de-Madaria E., Soler-Sala G., Sanchez-Paya J., et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 1843–50. DOI: 10.1038/ajg.2011.236
- [6] Eckerwall G., Olin H., Andersson B., et al. 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
- [7] Di Lisa F., Bernardi P. Mitochondrial function as a determinant of recovery or death in cell response to injury. *Mol.Cell.Biochem.* 1998; 184: 379–391.
- [8] Gray S.H., Rosenman L.D. Acute pancreatitis. The significance of hemoconcentration at admission to the hospital. *Arch Surg.* 1965; 91: 485–9. DOI: 10.1001/archsurg.1965.01320150115021
- [9] Brown A., Orav J., Banks P.A. Hemoconcentration is early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2000; 20: 367–72. DOI: 10.1097/00006676-200005000-00005
- [10] Wu B.U., Conwell D.L., Singh V.K., et al. Early hemoconcentration is associated with pancreatic necrosis only among transferred patients. *Pancreas.* 2010; 39: 572–6. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ccc9d2
- [11] Gardner T.B. BUN level as a marker of severity in acute pancreatitis: simple, universal, and accurate: comment on «Blood urea nitrogen in early assessment of acute pancreatitis» *Arch Intern Med.* 2011; 171: 676–7. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.125
- [12] Muddana V., Whitcomb D.C., Khalid A., et al. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 164–70. DOI: 10.1038/ajg.2008.66
- [13] Zhao G., Zhang J.G., Wu H.S., et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 2044–52. DOI: 10.3748/wjg.v19.i13.2044
- [14] Juvonen P.O., Tenhunen J.J., Heino A.A., et al. Splanchnic tissue perfusion in acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34: 308–14. DOI: 10.1080/00365529950173744
- [15] Knol J.A., Inman M.G., Strodel W.E., et al. Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis. *J Surg Res.* 1987; 43: 37–392. DOI: 10.1016/0022-4804(87)90095-3
- [16] Martin D.T., Kopolovic R., Gower W.R., et al. Colloid vs. crystalloid resuscitation in experimental hemorrhagic pancreatitis. *Curr Surg.* 1984; 41: 189–92.
- [17] Багненко С.Ф., Гольцов В.П., Савелло В.Е. и др. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2015; 174(5): 86–92. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-5-86-92 [Bagnenko S.F., Gol'tsov V.P., Savello V.E., et al. Classification of acute pancreatitis: current state of the issue. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2015; 174(5): 86–92. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-5-86-92 (In Russ)]
- [18] Острый панкреатит. Клинические рекомендации. Минздрав РФ. 2020: 63. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/326_4 Дата доступа: 04.11.23 [Ostryj pankreatit. Klinicheskie rekomendacii. Minzdrav RF. 2020: 63. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/326_4 Accessed: 04.11.23 (In Russ)]
- [19] Bradley E.L. 3rd. A clinical based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta. 1992. *Arch.Surg.* 1993; 128: 586–90. DOI: 10.1001/archsurg.1993.01420170122019
- [20] Gardner T.B., Vege S.S., Pearson R.K., et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6: 1070–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.05.005
- [21] Yang C.J., Chen J., Phillips A.R., et al. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis.* 2014; 46: 446–51. DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.158
- [22] Forsmark C.S., Vege S.S., Mel Wilcox C. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1972–81. DOI: 10.1056/NEJMra1505202
- [23] Schmidt J., Fernandez-del Castillo C., Rattner D.W., et al. Hyperoncotic ultrahigh molecular weight dextran solutions reduce trypsinogen activation, prevent acinar necrosis, and lower mortality in rodent pancreatitis. *Am J Surg.* 1993; 165: 40–4. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80402-7
- [24] Klar E., Foitzik T., Buhr H., et al. Isovolemic hemodilution with dextran 60 as treatment of pancreatic ischemia in acute pancreatitis. Clinical practicability of an experimental concept. *Ann Surg.* 1993; 217: 369–74. DOI: 10.1097/0000658-199304000-00008
- [25] Klar E., Herfarth C., Messmer K. Therapeutic effect of isovolemic hemodilution with dextran 60 on the impairment of pancreatic microcirculation in acute biliary pancreatitis. *Ann Surg.* 1990; 211: 346–53. DOI: 10.1097/0000658-199003000-00006
- [26] Schmid S.W., Uhl W., Friess H., et al. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut.* 1999; 45: 311–6. DOI: 10.1136/gut.45.2.311
- [27] Du X.J., Hu W.M., Xia Q., et al. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2011; 40: 1220–5. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182217f17
- [28] Perner A., Haase N., Guttormsen A.B., et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 124–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1204242

- [29] Roberts I, Shakur H., Bellomo R., et al. Hydroxyethyl starch solutions and patient harm. *Lancet*. 2018; 391: 736. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30255-1
- [30] Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J., et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub7
- [31] Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S., American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 1400–15. DOI: 10.1038/ajg.2013.218
- [32] Guidelines WGIAAP. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013; 13(Suppl 2): 1–15. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063
- [33] Di Martino M., Van Laarhoven S., Ielpo B., et al. Systematic review and meta-analysis of fluid therapy protocols in acute pancreatitis: type, rate and route. *HPB*. 2021; 23: 1629–38. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.06.426
- [34] Bhoomagoud M., Jung T., Atladottir J., et al. Reducing extracellular pH sensitizes the acinar cell to secretagogue-induced pancreatitis responses in rats. *Gastroenterology*. 2009; 137: 1083–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.041
- [35] Seyama Y., Otani T., Matsukura A., Makuuchi M. The pH modulator chloroquine blocks trypsinogen activation peptide generation in cerulein-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003; 26: 15–7. DOI: 10.1097/00006676-200301000-00003
- [36] Wilcox C.S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest*. 1983; 71: 726–35. DOI: 10.1172/jci110820
- [37] Yunos N.M., Bellomo R., Hegarty C., et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012; 308: 1566–72. DOI: 10.1001/jama.2012.13356
- [38] Hoque R., Farooq A., Ghani A., et al. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor and inflammasome-mediated inflammation via GPRB81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology*. 2014; 146: 1763–74. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.014
- [39] Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P., et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018; 378: 829–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584
- [40] de-Madaria E., Herrera-Marante I., Gonzalez-Camacho V., et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: a triple-blind, randomized, controlled trial. *United European Gastroenterol J*. 2018; 6: 63–72. DOI: 10.1177/2050640617707864
- [41] Choosakul S., Harinwan K., Chirapongsathorn S., et al. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, a randomized controlled trial. *Pancreatol*. 2018; S1424-3903: 30083–8. DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.016
- [42] Kayhan S., Selcan Akyol B., Ergul M., Baysan C. The effect of type on disease severity in acute pancreatitis treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25: 7460–7. DOI: 10.26355/eurrev_202112_27443
- [43] Khatua B., Yaron J.R., El-Kurdi B., et al. Ringer's lactate prevents early organ failure by providing extracellular calcium. *J Clin Med*. 2020; 9: 263. DOI: 10.3390/jcm9010263
- [44] Iqbal U., Anwar H., Scribani M., et al. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2018; 19: 335–41. DOI: 10.1111/1751-2980.12606
- [45] Ocskay K., Matray P., Hegyi P. Lactated Ringer's Solution Reduces Severity, Mortality, Systemic and Local Complication in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2023; 11: 321. DOI: 10.3390/biomedicines11020321
- [46] Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B., et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018; 154: 1096–101. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032
- [47] Gardner T.B., Vege S.S., Chari S.T., et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatol*. 2009; 9: 770–6. DOI: 10.1159/000210022
- [48] Warndorf M.G., Kurtzman J.T., Bartel M.J., et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 705–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.032
- [49] Wall I., Badalov N., Baradaran R., et al. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas*. 2011; 40: 547–50. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318215368d
- [50] Yamashita T., Horibe M., Masamitsu S., et al. Large volume fluid resuscitation for severe acute pancreatitis is associated with reduce mortality: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Gastroenterol*. 2019; 53(5): 385–91. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001046
- [51] Mao E.Q., Tang Y.Q., Fei J., et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122: 169–73.
- [52] Mao E.Q., Fei J., Peng Y.B., et al. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123: 1639–44.
- [53] Bo Y., Yuhui C., Zhihui T., et al. Aggressive resuscitation is associated with the development of acute kidney injury in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2019; 64(2): 544–52. DOI: 10.1007/s10620-018-5328-5
- [54] Kuwabara K., Matsuda S., Fushimi K., et al. Early crystalloid fluid volume management in acute pancreatitis: association with mortality and organ failure. *Pancreatol*. 2011; 11: 351–61. DOI: 10.1159/000328965
- [55] Weitz G., Woitalla J., Wellhoner P., et al. Detrimental effect of high volume fluid administration in acute pancreatitis — A retrospective analysis of 391 patients. *Pancreatol*. 2014; 14: 478–81. DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.016
- [56] Nasr J.Y., Papachristou G.L. Early fluid resuscitation in acute pancreatitis: a lot more than just fluids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 633–4. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.010
- [57] Wu B.U., Hwang J.Q., Gardner T.H., et al. Lactated Ringer's solutions reduce systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 710–7.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.026
- [58] Pezzilli R., Zerbi A., Campa D., et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2015; 47: 532–43. DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.022

- [59] *Buxbaum J.L., Quezada M., Da B., et al.* Early aggressive hydration hastens clinical improvement in mild acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 797–803. DOI: 10.1038/ajg.2017.40
- [60] *Singh V.K., Gardner T., Papachristou G., et al.* An international early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(4):491–8. DOI: 10.1177/2050640616671077
- [61] *de-Madaria E., Buxbaum J.L., Maisonneuve P., et al.* Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2022; 387(11): 989–1000. DOI: 10.1056/NEJMoa2202884
- [62] *Hines O.J., Pandol S.J.* Management of severe acute pancreatitis. *BMJ.* 2019; 367: 6227. DOI: 10.1136/bmj.l6227
- [63] *Yokoe M., Takada T., Mayumi T., et al.* Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22: 405–32. DOI: 10.1002/jhbp.259
- [64] *Machicado J., Papchristou G.I.* Intravenous fluid resuscitation in the management of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020; 36: 409–16. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000659
- [65] *Crosignani A., Spina S., Marrazzo F., et al.* Intravenous fluid therapy in patients with severe acute pancreatitis admitted to the intensive care unit: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2022; 12(1): 98. DOI: 10.1186/s13613-022-01072-y
- [66] *Malbrain M.L.N.G., Langer T., Annane D., et al.* Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: executive of the international fluid academy (IFA). *Ann Intensive Care.* 2020; 10: 64. DOI: 10.1186/s13613-020-00679-3
- [67] *Wilkman E., Kaukonen K-M., Pettila V., et al.* Early hemodynamic variables and outcome in severe acute pancreatitis: a retrospective single-center cohort study. *Pancreas.* 2013; 42: 272–8. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318264c9f7
- [68] *Nassar T.I., Qunibi W.Y.* AKI Associated with acute pancreatitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14: 1106–15. DOI: 10.2215/CJN.13191118
- [69] *Hariri G., Joffre J., Leblanc G., et al.* Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2019; 9: 37. DOI: 10.1186/s13613-019-0511-1
- [70] *Pourmand A., Pyle M., Yamane D., Sumon K., Frasure SE.* The utility of point-of-care ultrasound in the assessment of volume status in acute and critically ill patients. *World J Emerg Med.* 2019;10(4):232–238. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2019.04
- [71] *Perera P., Maihot T., Riley D., et al.* The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am.* 2010; 28: 29–56. DOI: 10.1016/j.emc.2009.09.010
- [72] *Breikreutz R., Price S., Steiger H.V., et al.* Focused echocardiographic evaluation in life support peri-resuscitation of emergency patients: prospective trial. *Resuscitation.* 2010; 81: 1527–33. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.07.013
- [73] *Pinto A., Pinto F., Faggian A., et al.* Source of error in emergency ultrasonography. *Crit Ultrasound J.* 2013; 5(Suppl 1): S1. DOI: 10.1186/2036-7902-5-S1-S1
- [74] *Chen H., Zhu Z., Zhao C., et al.* Central venous pressure measurement is associated with improved outcomes in septic patients: an analysis of the MIMIC-III database. *Critical Care.* 2020; 24: 433. DOI: 10.1186/s13054-020-031109-9
- [75] *Tang R., Peng J., Wand D.* Central venous pressure measurement is associated with improved outcomes in patients with or at risk for acute respiratory distress syndrome: an analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care IV Database. *Front Med.* 2022; 9: 858838. DOI: 10.3389/fmed.2022.858838
- [76] *Yang C., Yang Z., Chen X., et al.* Inverted U-shaped relationship between central venous pressure and intraabdominal pressure in the early phase of severe acute pancreatitis: A Retrospective Study. *PLoS ONE.* 2015; 10(6): e0128493. DOI: 10.1371/journal.pone.0128493
- [77] *Roberts D.J., Ball C.G., Kikpatrick A.W.* Increased pressure within the abdominal compartment: intra-abdominal hypertension and the the abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2016; 22(2): 174–85. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000289
- [78] *Muller L., Louart G., Bengler C., et al.* The intrathoracic blood volume index as an indicator of fluid responsiveness in critical ill patients with acute circulatory failure: a comparison with central venous pressure. *Anesth Analg.* 2008; 107: 607–13. DOI: 10.1213/ane.0b013e31817e6618
- [79] *Muller L., Bobbia X., Toumi M., et al.* Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: need for cautious use. *Crit Care.* 2012; 16: R188. DOI: 10.1186/cc11672
- [80] *Huber W., Umgelter A., Reindi W., et al.* Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med.* 2008; 36: 2348–54. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181809928
- [81] *Sun Y., Lu Z-H., Zhang X-S., et al.* The effects of fluid resuscitation according to PiCCO on the early stage of severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2015; 15: 497–502. DOI: 10.1016/j.pan.2015.06.006
- [82] *Vincent J-L., De Backer D.* Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1726–34. DOI: 10.1056/NEJMra1208943
- [83] *Russel A., Rivers E.P., Gira P.C., et al.* A physiologic approach to hemodynamic monitoring and optimizing oxygen delivery in shock resuscitation. *J Clin Med.* 2020; 9(7): 2052. DOI: 10.3390/jcm9072052
- [84] *Janotka M., Ostadal P.* Biochemical markers for clinical monitoring of tissue perfusion. *Mol Cell Biochem.* 2021; 476(3): 1313–26. DOI: 10.1007/s11010-020-04019-8
- [85] *Koutroumpakis E., Wu B.U., Bakker O.J., et al.* Admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24 h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: a post-hoc analysis of three large prospective databases. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(12): 1707–16. DOI: 10.1038/ajg.2015.370
- [86] *Lin S., Hong W., Basharat Z., et al.* Blood urea nitrogen as a predictor of severe pancreatitis based on the revised Atlanta criteria: timing of measurement and cutoff points. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 95922831. DOI:10/1155/2017/9592831