

Кардиодепрессия при тяжелом остром панкреатите: механизмы развития и возможные подходы к лечению. Обзор литературы

А.В. Ершов^{1,2}, В.С. Андреевков¹, З.Ш. Манасова²

¹ НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского, ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Реферат

Кардиодепрессия, известная также как миокардиальная депрессия, является одним из характерных осложнений тяжелого острого панкреатита. В обзоре изложены современные взгляды на механизм развития этого феномена; обсуждено место термина «фактор депрессии миокарда» на текущей стадии изучения этой проблемы; выявлены патогенетические факторы миокардиальной депрессии, требующие дальнейшего изучения. Была предпринята попытка рассмотреть кардиодепрессию как явление, вовлекающее целостную сердечно-сосудистую систему, а не только сердце. Каждый патогенетический фактор рассмотрен с точки зрения значимости в прогрессировании заболевания и возможности его коррекции.

Ключевые слова: острый панкреатит, миокард, гемодинамика, шок, цитокины, трипсин, гиповолемия, электролиты

✉ **Для корреспонденции:** Андреевков Вячеслав Сергеевич — ординатор, Институт высшего и дополнительного профессионального образования, Москва; e-mail: slav-and@yandex.ru

✉ **Для цитирования:** Ершов А.В., Андреевков В.С., Манасова З.Ш. Кардиодепрессия при тяжелом остром панкреатите: механизмы развития и возможные подходы к лечению. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;1:66–74.

✉ **Поступила:** 28.11.2019

✉ **Принята к печати:** 02.03.2020

Cardiac depression in severe acute pancreatitis: development mechanisms and possible treatment approaches. Review

A.V. Ershov^{1,2}, V.S. Andreenkov², Z.Sh. Manasova²

¹ V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Cardiac depression, also known as myocardial depression, is one of the typical complications of severe acute pancreatitis. The review describes modern views on the mechanism of development of this phenomenon; the place of the term «myocardial depression factor» at the current stage of study of the problem was discussed; pathogenetic factors of myocardial depression requiring further study have been identified. An attempt to consider cardiac depression as a phenomenon involving the whole cardiovascular system, rather than the heart along, was made. Each pathophysiological factor is examined in terms of the possibility of clinical use.

Keywords: acute pancreatitis, myocardium, hemodynamics, shock, cytokines, trypsin, hypovolemia, electrolytes

✉ **For correspondence:** Vyacheslav S. Andreenkov — Resident, Institute of Higher and Further Professional Education, Moscow, Russia; e-mail: slav-and@yandex.ru

✉ **For citation:** Ershov AV, Andreenkov VS, Manasova ZSh. Cardiac depression in severe acute pancreatitis: development mechanisms and possible treatment approaches. Review. Annals of Critical Care. 2020;1:66–74.

✉ **Received:** 28.11.2019

✉ **Accepted:** 02.03.2020

Острый панкреатит (ОП) — заболевание, характеризующееся одновременно высокой заболеваемостью (34 случая заболевания на 100 000 населения в год) и летальностью (15 % в группе тяжелого панкреатита) [1, 2]. Причины смерти при тяжелом ОП комплексные: развитие синдрома системной воспалительной реакции, коагулопатии, шока и в итоге — полиорганной недостаточности. Ключевым фактором развития полиорганной недостаточности являются нарушения сердечно-сосудистой системы, в том числе миокардиальная депрессия (МД) [3]. Этот феномен может стать одной из мишеней лечения шока, что требует детального изучения патогенетических факторов МД при ОП.

История изучения феномена: «фактор депрессии миокарда»

Характерный для ОП феномен угнетения сократительной и метаболической активности миокарда, известный также как кардиодепрессия (КД) или МД, вызвал пристальное внимание в начале 80-х гг. прошлого века [4–6]. Однако, несмотря на многочисленные исследования этой проблемы, единой концепции патогенеза нарушения сократимости миокарда при ОП в настоящее время не разработано [3]. Первые крупные исследования, посвященные этой проблеме, объединяли патогенетические факторы, воздействующие на миокард под общим термином «фактор депрессии миокарда» [6].

Термин «фактор депрессии миокарда» был введен в 1947 г. и первоначально был применен к геморрагическому шоку [7]. Более поздние исследования ссылаются на него при объяснении причин КД при сепсисе, ОП и ряде других заболеваний [3]. Обычно под этим названием кроется субстанция, циркулирующая в крови и вызывающая КД при действии на миокард [3, 8]. Несмотря на длительный период изучения, структура этого вещества или смеси веществ остается неизвестной, а точки приложения его неясны [9–11].

Вопрос о том, что может скрываться под этим «фактором», заслуживает отдельной дискуссии. Известно, что этот «фактор» циркулирует в крови при ряде критических состояний. Это подтверждается тем, что плазма крови больного животного, перелитая здоровому, вызывает у последнего МД [6]. В связи с этим маловероятно, что нарушения автономной нервной системы, гиповолемия и интраабдоминальная гипертензия являются этим фактором. Известно также, что «фактор миокардиальной депрессии» имеет высокую биологическую активность даже в минимальных дозах [8], что делает электролитные нарушения не подходящими под это определение.

На наш взгляд, под таким названием может скрываться уже известное соединение. Исходя из описания, «фактором депрессии миокарда», выделяющимся в ре-

зультате ОП, могут быть те же соединения, которые циркулируют в крови при сепсисе: цитокины или бактериальные эндотоксины [7]. При этом не исключена роль ряда других соединений, ответственных за КД при сепсисе [12]. Дополнительной субстанцией, подходящей под описание «фактора депрессии миокарда» при ОП, являются панкреатогенные ферменты [3].

Цитокины и бактериальные эндотоксины: острый панкреатит и сепсис

Действие на миокард цитокинов является наиболее изученным патогенетическим фактором МД. В ответ на ферментативное повреждение поджелудочной железы активируется секреция иммунными клетками провоспалительных цитокинов [13]. При выходе их в системный кровоток происходит как прямое, так и опосредованное повреждение миокарда.

Прямое действие циркулирующих в плазме цитокинов на миокард хорошо изучено. Однако большинство исследований в этой области относится к модели сепсиса, что не позволяет полностью перенести их результаты на ОП. Вместе с тем сепсис и тяжелый ОП имеют ряд общих звеньев патогенеза и похожий профиль гемодинамических нарушений [3], из чего логично предположить, что цитокины могут иметь сходное действие на миокард при этих двух заболеваниях. Поэтому далее речь пойдет об опосредованной цитокинами КД не только при ОП, но и при сепсисе.

Данные о действии цитокинов на миокард при сепсисе противоречивы. В результате ряда исследований было показано, что провоспалительные цитокины могут вызывать гемодинамические нарушения. Фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1, являясь центральным звеном в активации системного воспаления, вызывают значительные гемодинамические нарушения в модели сепсиса. Ряд исследований подтверждает роль интерлейкинов в МД при сепсисе [9, 12]. Одно из исследований гемодинамических показателей при тяжелом ОП подтверждает гипотезу о действии цитокинов на миокард при сепсисе и тяжелом ОП: концентрация интерлейкина-6 по его результатам имеет корреляцию с гемодинамическими нарушениями при деструктивном панкреатите [3]. Удаление из плазмы цитокинов при ОП путем гемосорбции в результате ряда экспериментов приводило к быстрому улучшению состояния пациента и стабилизации гемодинамики [14–17], что может свидетельствовать об их важной роли в патогенезе КД.

Группой исследователей предположено, что действие цитокинов на миокард должно приводить к диастолической дисфункции сердца [18]. Профиль нарушений функции миокарда при ОП подтверждает высказанное предположение [18, 19]. Таким образом,

последствия выделения в системный кровоток цитокинов на миокард требуют дальнейшего изучения.

Опосредованное цитокинами системное воспаление обладает непрямым повреждающим действием на миокард, реализующимся через несколько механизмов. Так, в ответ на системное воспаление при ОП ряд цитокинов вырабатывается в самом миокарде, что вызывает его дегенеративные и воспалительные изменения [20, 22]. Другим механизмом опосредованной КД является действие цитокинов на эндотелий сосудов. В одном из исследований показано, что в результате такого воздействия развивается диффузное нарушение микроциркуляции [23], что также может оказывать кардиодепрессивный эффект.

Системное воспаление приводит также к ряду изменений системы гемостаза: активации свертывающей и нарушению работы противосвертывающей системы крови, торможению фибринолиза и повышенной агрегации тромбоцитов [24, 25]. Результатом этого является гиперкоагуляция, которая может вызывать тромбоз коронарных артерий [26]. С целью коррекции микроциркуляторных нарушений и профилактики тромбозов при тяжелом ОП рядом авторов предложено использование препаратов гепарина. Проведенные исследования этого метода лечения подтверждают его эффективность, что связывают с улучшением микроциркуляции за счет профилактики образования микротромбов и противовоспалительным действием гепарина [24, 26–29].

На выделении цитокинов сходство сепсиса и тяжелого ОП не заканчивается. В результате ОП происходит нарушение барьерной функции кишечника. Это приводит к попаданию в кровь бактериальных эндотоксинов [30–32], что является одним из общих патогенетических факторов развития этих состояний. Вероятно, механизм действия эндотоксинов при ОП также сходен с таковым при сепсисе: эндотоксины, действуя на Toll-подобные рецепторы, вызывают активацию ядерного фактора каппа-би (NFκB), что приводит к усилению воспаления и МД [7, 9, 12]. Доказательством роли бактериальных эндотоксинов при ОП может быть изменение гемодинамики, по ряду параметров похожее на таковое при сепсисе [3, 33].

Наличие в крови пациентов с ОП субстанций, вызывающих МД, таких как цитокины и бактериальные эндотоксины, позволяет использовать их в качестве мишеней для предотвращения и купирования КД. Как было упомянуто выше, способом воздействия на цитокины и бактериальные эндотоксины являются методы экстракорпорального очищения крови, и в первую очередь — гемофильтрация, гемосорбция и плазмаферез. Данные исследований подтверждают, что очищение крови путем гемофильтрации способно снизить концентрацию провоспалительных цитокинов и активность эндотоксина [34, 35]. Метаанализ исследований, посвященных эффективности применения высокообъемной гемофильтрации, показал достоверное улучшение ряда по-

казателей при ОП, в том числе снижение летальности и уменьшение оценки по шкале APACHE II [36]. Другой метод очищения крови, гемосорбция, также показывает положительный результат при применении в целях сорбции цитокинов при ОП [14–17, 37]. Отечественными учеными также показана эффективность плазмафереза при инфицированном панкреонекрозе [38]. Однако эффективность и гемофильтрации, и гемосорбции, и плазмафереза при ОП имеет очень скудную доказательную базу, что не позволяет рекомендовать их как обязательный элемент лечения тяжелого ОП и указывает на необходимость проведения крупных рандомизированных исследований [39, 40].

Протеолитические ферменты: цель терапии?

В системный кровоток, помимо цитокинов и бактериальных эндотоксинов, при тяжелом ОП попадают протеолитические ферменты поджелудочной железы, что является результатом разрушения микро- и макроструктуры ее ткани [13]. Среди панкреатических ферментов наиболее изучено действие на миокард трипсина. В эксперименте он и другие протеолитические ферменты вызывают фокальный некроз скелетной и сердечной мускулатуры, мембранодеструкцию кардиомиоцитов. Деструктивные эффекты протеолитических ферментов на миокард подтверждаются также повышением концентрации аспаратаминотрансферазы в перфузате в ходе эксперимента на изолированном сердце [10]. Эти эффекты трипсина и других ферментов могут быть как непосредственным следствием протеолитической активности, так и опосредоваться активацией воспалительного ответа нейтрофилами [41–43]. Следствием их активации является высвобождение реактивных форм кислорода, в результате которого повышается проницаемость мембран митохондрий и снижается выработка аденозинтрифосфата [44]. Этот механизм универсален и действует на все органы и ткани, в том числе и на миокард. Действие трипсина опосредуется также нарушением микроциркуляции в результате активации системы комплемента, свертывающей и фибринолитической систем крови. В условиях такого нарушения, потенцированного действием иных повреждающих факторов, создаются предпосылки для активации свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов [10, 24]. Активация трипсином рецептора, активируемого протеазами-2 (PAR2), в эксперименте приводит к развитию гипотензии (за счет снижения тонуса сфинктеров артериол) и усиливает воспаление [45]. Последнее может объяснить связь повышения концентрации этого фермента с нарушениями гемостаза [24].

Важность концентрации активированных ферментов для диагностики ОП бесспорна: повышение концентрации амилазы и липазы фигурирует во всех современных рекомендациях по диагностике и лечению ОП [2]. Однако роль ферментов поджелудочной железы в развитии гемодинамических нарушений и развитии МД часто оценивается как минимальная [46]. Это мнение имеет основание: ингибиторы сериновых протеаз, по данным ряда метаанализов, не показали своей клинической эффективности [47]. Вместе с тем возможным методом лечения гиперферментемии может стать плазмаферез [48], однако доказательная база этого метода минимальна и противоречива. Таким образом, панкреатогенные ферменты являются важной составляющей для диагностики ОП, но доказавших свою эффективность способов лечебного воздействия на них нет.

Пути связи сердца и поджелудочной железы

Обычно исследователи рассматривали передачу гуморальных факторов, вызывающих депрессию миокарда, только через системный кровоток. Однако гуморальные факторы, выделяющиеся при ОП из поджелудочной железы, могут попадать в системный кровоток не напрямую, а через лимфатическую систему, тем самым минуя инактивацию в печени, о чем постулирует гипотеза «кишечник–лимфа» [49, 50]. Одной из тканей, которые должны быть подвержены влиянию такой лимфы, является миокард: он первым встречается на пути оттока лимфы в системный кровоток. Это предположение подтверждается исследованием, в ходе которого был смоделирован ОП. Особенностью модели стало исключение гипотензии как фактора КД. В результате такого ОП наблюдалось снижение сердечного выброса, сократимости и расслабления желудочков. Более того, лигирование грудного протока предотвращало появление подобных изменений. Гистологически в миокарде после такого эксперимента был обнаружен отек, что, по мнению авторов, и могло послужить причиной КД [51].

Другим путем передачи гуморальных факторов, вызывающих КД, является паракринный. Исходя из этого выдвинуто предположение, что воспаление, начавшееся в поджелудочной железе, может передаваться трансдиафрагмально на миокард, вызывая его повреждение. Эти данные подтверждаются преимущественной локализацией ишемических изменений в миокарде на электрокардиограмме при ОП на нижней стенке [41].

Путь передачи веществ, вызывающих МД, через лимфу имеет клиническое значение: существует метод экстракорпоральной детоксикации, воздействующий на лимфу, — лимфосорбция [52]. Применение этого способа детоксикации представляется патофизиологически обоснованным, однако высокая травматичность

доступа к грудному лимфатическому протоку и слабая доказательная база препятствуют внедрению метода в практику [50].

Электролитные нарушения

Патогенез ОП тесно связан также с электролитными нарушениями. Причины таких нарушений ясны не до конца. Однако известно, что типичными для ОП являются нарушения электролитного состава в виде гипокальциемии, гипофосфатемии, гипо- или гиперкалиемии, гипомagneмией [3, 41, 27, 53]. Механизм развития гипокальциемии на ранних стадиях ОП достоверно неизвестен, однако предложено несколько гипотез, объясняющих развитие этого явления: связывание ионизированного кальция свободными жирными кислотами, выделяющимися при аутолизе мезентериальной клетчатки панкреатическими ферментами; развитие транзиторного гипопаратиреоидизма и гипомagneмией [53]. Гипокальциемия приводит к повышению проницаемости мембран кардиомиоцитов для ионов натрия, что вызывает прогрессирующую деполяризацию и может вызывать повреждение миокарда [42, 46]. Снижение трансмембранного потока ионов кальция при гипокальциемии вызывает снижение сократимости миокарда [53]. Потенциальный механизм развития гипомagneмией при ОП — реакция омыления между свободным магнием плазмы и липидами некротизированной мезентериальной клетчатки, в результате чего свободный магний оказывается связанным [54]. Механизмы повреждения миокарда при гипомagneмией множественны. Гипомagneмией может вызывать повреждение миокарда за счет коронарного вазоспазма [41, 43]. Кроме того, синусовая тахикардия, вызванная этим электролитным нарушением, способна усугублять ишемию миокарда, вызванную иными причинами [19, 55]. Увеличение интервала QT на электрокардиограмме, характерное для гипомagneмией, может косвенно свидетельствовать о нарушении диастолического расслабления миокарда, что характерно для МД при ОП, однако это утверждение требует дальнейших исследований [54, 56]. Гипофосфатемия может угнетать сократимость миокарда при помощи ряда механизмов, и в первую очередь — за счет замедления синтеза аденозинтрифосфата [57]. Случаи тяжелой гипофосфатемии описаны для ОП, связанного с хроническим алкоголизмом. Вместе с тем значимая гипофосфатемия в отсутствие алкоголизма редка [58].

Электролитные нарушения, приводящие к КД, могут также иметь не системный, а локальный характер. Так, причиной КД при ОП может являться повреждение ионных насосов, ответственных за выведение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума, и, таким образом, расслабление миокарда [19]. Следствием этого должно быть нарушение диастолического расслабления

миокарда, что подтверждается как в эксперименте, так и клинически [18, 19, 43].

Миокардиальная депрессия в условиях целостного организма

Во многих исследованиях, приведенных выше, сердце рассматривается как изолированная система, при действии на которую определенных гуморальных факторов происходят морфологические и гемодинамические нарушения. Однако многие расстройства гемодинамики при ОП появляются на фоне интактного миокарда. Это создало предпосылки для изучения МД не как явления, в которое вовлечен только миокард, но как явления, в которое вовлечена вся сердечно-сосудистая система. К наиболее изученным из таких явлений относятся гипотензия, гиповолемия, интраабдоминальная гипертензия и активация блуждающего нерва.

Системным явлением, ярко отражающимся как на системной гемодинамике, так и на функциональных свойствах миокарда, является гиповолемия. Гиповолемия при ОП связана с секвестрацией жидкости «в третье пространство», внешними потерями (рвота и диарея) и повышением капиллярной проницаемости на фоне системного воспаления [59–61]. Одним из ключевых факторов, вызывающих депрессию миокарда при ОП, может быть гипотензия, связанная с гиповолемией, следствием чего является ишемия миокарда [10, 18, 42]. Объем и состав используемых инфузионных сред при тяжелом ОП — одна из самых дискуссионных тем, касающихся лечения этого заболевания [3, 60, 62–64]. Результаты исследований в этой области имеют очень противоречивый характер, что связано в первую очередь с отличиями в дизайне экспериментов. На наш взгляд, рекомендации Всемирного общества неотложной хирургии наиболее точно отражают требования к инфузионной терапии при ОП: объем инфузии должен быть выбран индивидуально с целью поддержания адекватной перфузии тканей (которая определяется как клиническими, так и лабораторными признаками), а средой выбора являются изотонические сбалансированные кристаллоиды [2].

Другое характерное для ОП явление — интраабдоминальная гипертензия — также влечет за собой нарушение гемодинамики. Она способна вызывать снижение сердечного выброса, артериального давления и органной перфузии. Эти эффекты опосредованы через снижение венозного возврата и увеличение постнагрузки на левый желудочек [65, 66]. Существует ряд методов контроля внутрибрюшного давления. Наиболее простой способ — это снижение объема инфузионных сред, доз седативных и вазоактивных препаратов [2]. В ряде исследований показано, что

интраабдоминальное давление может быть снижено применением гемофильтрации, что объясняется удалением избытка жидкости и снижением концентрации цитокинов [67, 68]. Кроме того, снижения внутрибрюшного давления можно добиться чрескожным дренированием жидкостных образований, нередко осложняющих тяжелый ОП. Миорелаксация и хирургическая декомпрессия рассматриваются как способ снижения внутрибрюшного давления в случае неэффективности других методов [2, 66].

Еще одно явление, вовлекающее сердечно-сосудистую систему и характерное для ОП, — стимуляция блуждающего нерва. Она может приводить к повреждению миокарда как в результате прямого, так и непрямого (уменьшение коронарного кровотока и усиление секреции трипсина) воздействия [42, 43, 46]. Вместе с тем в ряде исследований стимуляция блуждающего нерва имеет протекторное влияние на миокард [69]. Таким образом, суммарное влияние стимуляции блуждающего нерва остается неясным.

Заключение

За последние годы было открыто и изучено множество механизмов МД. В связи с появлением новых диагностических методик стало возможным изучение миокардиальной экспрессии цитокинов и действия на миокард бактериальных эндотоксинов. Благодаря новым данным в области патогенеза КД термин «фактор миокардиальной депрессии» можно считать «собирательным понятием», объединяющим эффекты ряда неспецифических веществ. Однако вклад того или иного механизма в кардиальную депрессию остается неизученным. Результаты этих исследований зачастую противоречивы и требуют дополнительных экспериментов и клинических исследований. Как мы указали в обзоре, ряд патогенетических факторов может рассматриваться как цель для интенсивной терапии тяжелого ОП, однако доказательная база методов, направленных на эти факторы, минимальна. Методы патогенетической терапии КД представлены на рис. 1 [2, 14, 13, 17, 28, 32, 37, 50, 51, 63, 65].

Несмотря на совершенствование методов лечения, ОП остается заболеванием с высокой летальностью, весомый вклад в которую вносит кардиодепрессия. Это требует дальнейшего изучения патогенеза миокардиальной депрессии с целью дальнейшего поиска возможностей по ее предотвращению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ORCID авторов

Ершов А.В. — 0000-0001-5758-8552

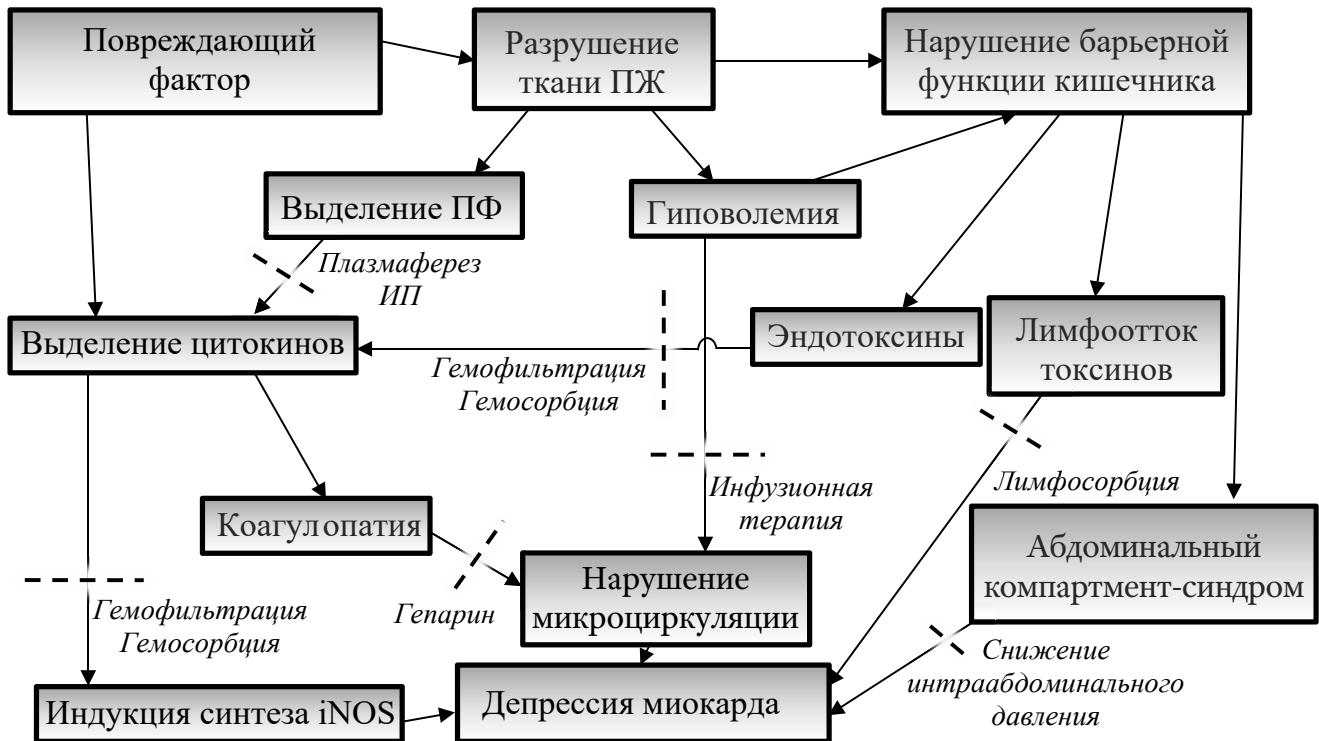


Рис. 1. Патогенез кардиодепрессии при остром панкреатите и потенциальные методы ее коррекции
ИП — ингибиторы протеаз; ПЖ — поджелудочная железа; ПФ — протеолитические ферменты.

Андреенков В.С. — 0000-0002-4388-6601
Манасова З.Ш. — 0000-0002-3003-4362

Литература/References

- [1] Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16(3): 175–184. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
- [2] Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019; 14(1): 17–27. DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0
- [3] Yegneswaran B., Kostis J.B., Pitchumoni C.S. Cardiovascular manifestations of acute pancreatitis. *J Crit Care.* 2011; 26(2): 225. e11–225.e18. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.10.013
- [4] Lee W.K., Frasca M., Lee C., et al. Depression of myocardial function during acute pancreatitis. *Circ Shock.* 1981; 8(3): 369–374
- [5] Bradley III E.L., Hall J.R., Lutz J., et al. Hemodynamic consequences of severe pancreatitis. *Ann Surg.* 1983; 198(2): 130–133. DOI: 10.1097/00000658-198308000-00002
- [6] Pitchumoni C.S., Agarwal N., Jain N.K. Systemic Complications of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1988; 83(6): 597–606. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1988.tb02431.x
- [7] Fernandes Jr. C.J., De Assuncao M.S.C. Myocardial dysfunction in sepsis: A large, unsolved puzzle. *Crit Care Res Pract.* 2012; 2012: 1–9. DOI: 10.1155/2012/896430
- [8] Parrillo J.E., Burch C., Shelhamer J.H., et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest.* 1985; 76(4): 1539–1553. DOI: 10.1172/JCI112135
- [9] Antonucci E., Fiaccadori E., Donadello K., et al. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* 2014; 29(4): 500–511. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.028
- [10] Ершов А.В., Долгих В.Т. Влияние панкреатогенных факторов на сократимость и метаболизм изолированного сердца крысы. *Сибирский медицинский журнал.* 2015; 137(6): 62–68.
[Ershov A.V., Dolgikh V.T. Vliyanie pankretogennykh faktorov na sokratimost' i metabolizm izolirovannogo serdtsa krysy. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2015; 137(6): 62–68. (In Russ)]
- [11] Buğdacı M.S., Tüzün A., Koca H., et al. QT interval changes and reversibility of QT dispersion in patients with acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2014; 25: 59–62. DOI: 10.5152/tjg.2014.4960

- [12] Lv X., Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil med res.* 2016; 3(1): 30–40. DOI: 10.1186/s40779-016-0099-9
- [13] Garg P.K., Singh V.P. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019; 156(7): 2008–2023. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041
- [14] Bonavia A., Groff A., Karamchandani K., et al. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoabsorption therapy: A literature review. *Blood Purif.* 2018; 46(4): 337–349. DOI: 10.1159/000492379
- [15] Huber W., Algül H., Lahmer T., et al. Pancreatitis cytosorbents (CytoSorb) inflammatory cytokine removal: A Prospective Study (PACIFIC). *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(4): e13044. DOI: 10.1097/MD.00000000000013044
- [16] Tomescu D., Popescu M., David C., et al. Clinical effects of hemoabsorption with CytoSorb® in patients with severe acute pancreatitis: A case series. *Int J Artif Organs.* 2019; 42(4): 190–193. DOI: 10.1177/0391398818823762
- [17] Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев Б.Б. и др. Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита. *Общая реаниматология.* 2015; 11(3): 65–74. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74
[Ismailov E.L., Eralina S.N., Tekesbaev B.B., et al. Extracorporeal detoxification methods in the treatment of destructive pancreatitis. *General Reanimatology.* 2015; 11(3): 65–74. (In Russ)]
- [18] Thandassery R.B., Choudhary N., Bahl A., et al. Characterization of cardiac dysfunction by echocardiography in early severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2017; 46(5): 626–630. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000820
- [19] Ершов А.В., Долгих В.Т., Корпачева О.В. и др. Патогенетические факторы кардиодепрессии при остром деструктивном панкреатите. *Общая реаниматология.* 2016; 12(1): 16–25. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-1-16-25
[Ershov A.V., Dolgikh V.T., Korpacheva O.V., et al. Pathogenesis of Cardiac Depression in Acute Destructive Pancreatitis. *General Reanimatology.* 2016; 12(1): 16–25. (In Russ)]
- [20] Meyer A., Kubrusly M.S., Salemi V.M., et al. Severe acute pancreatitis: A possible role of intramyocardial cytokine production. *J Pancreas.* 2014; 15(3): 237–242. DOI: 10.6092/1590-8577/2171
- [21] Landesberg G., Levin P.D., Gilon D., et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: No correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting. *Chest.* 2015; 148(1): 93–102. DOI: 10.1378/chest.14-2259
- [22] Amaral R.C., Barbeiro D.F., Koike M.K., et al. Cytokine and chemokine levels in the heart tissue of aged rats following severe acute pancreatitis. *Eur J Inflamm.* 2017; 15(2): 102–106. DOI: 10.1177/1721727X17712398
- [23] Tomkötter L., Erbes J., Trepte C., et al. The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2016; 45(2): 248–253. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000440
- [24] Dumnicka P., Maduzia D., Ceranowicz P., et al. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2). DOI: 10.3390/ijms18020354
- [25] Самигулина Г.Р., Спиридонова Е.А., Ройтман Е.В. и др. Анализ прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови на ранних стадиях течения острого деструктивного панкреатита. *Вестник интенсивной терапии.* 2014; 1: 40–44.
[Samigulina G.R., Spiridonova E.A., Roitman E.V., et al. Analiz prokoagulyantnoi, antikoagulyantnoi i fibrinolicheskoi aktivnosti krovi na rannikh stadiyakh techeniya ostrogo destruktivnogo pankreatita. *Vestnik intensivnoi terapii.* 2014; 1: 40–44. (In Russ)].
- [26] Sanghvi S., Waqar F., Effat M. Coronary thrombosis in acute pancreatitis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019; 47(1): 157–161. DOI: 10.1007/s11239-018-1741-z
- [27] Adeel M.Y., Clarke J.-D., Shetty S., et al. Severe hypocalcemia mimicking acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Oxf Med Case Rep.* 2018; 12: 438–441. DOI: 10.1093/omcr/omy103
- [28] Kambhampati S., Park W., Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(45): 16868–16880. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16868
- [29] Tozlu M., Kayar Y., Ince AT., et al. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30(1): 81–87. DOI: 10.5152/tjg.2018.18583
- [30] Shen Q.-X., Xu G.-X., Shen M.-H. Effect of early enteral nutrition (EN) on endotoxin in serum and intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(11): 2764–2768.
- [31] Xu H., Zeng Y. Mechanism of gut barrier failure associated with severe acute pancreatitis. *World Chin J Dig.* 2016; 24(17): 2661–2666. DOI: 10.11569/wjcd.v24.i17.2661
- [32] Schietroma M., Pessia B., Carlei F., et al. Intestinal permeability and systemic endotoxemia in patients with acute pancreatitis. *Ann Ital Chir.* 2016; 87(2): 138–144.
- [33] Wilkman E., Kaukonen K.-M., Pettilä V., et al. Early hemodynamic variables and outcome in severe acute pancreatitis: A retrospective single-center cohort study. *Pancreas.* 2013; 42(2): 272–278. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318264c9f7
- [34] Liu C., Li M., Cao S., et al. Effects of HV-CRRT on PCT, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10 in patients with pancreatitis complicated by acute renal failure. *Exp Ther Med.* 2017; 14(4): 3093–3097. DOI: 10.3892/etm.2017.4843
- [35] Dai S.R., Li Z., Zhang J.B. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification. *Int J Artif Organs* 2015; 38(4): 192–198. DOI: 10.5301/ijao.5000406
- [36] Hu Y., Xiong W., Li C., et al. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(12): e14873. DOI: 10.1097/MD.00000000000014873
- [37] Atan R., Crosbie D., Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: A systematic review of the literature on animal experimental studies. *Int J Artif Organs.* 2013; 36(3): 149–158. DOI: 10.5301/ijao.5000128
- [38] Млинник Р.А., Тезяева С.А., Сидоров М.А. Опыт применения комплекса современных методов эфферентной терапии в лечении больных с инфицированным

- панкреонекрозом. Общая реаниматология. 2011; 7(1): 72–76. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-1-72
- [Mlinnik R.A., Tezyaeva S.A., Sidorov M.A. Experience in Using a Set of Current Efferent Methods in the Treatment of Patients with Infectious Pancreonecrosis. General Reanimatology. 2011; 7(1): 72–76. (In Russ)]
- [39] Cheng Y., Gong J., Ding X., et al. Continuous veno-venous hemofiltration for severe acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2018(2). DOI: 10.1002/14651858.CD012959
- [40] De Waele E., Malbrain M.L.N.G., Spapen H.D. How to deal with severe acute pancreatitis in the critically ill. Curr Opin Crit Care. 2019; 25(2): 150–156. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000596
- [41] Yu E.S., Lange J.J., Broor A., et al. Acute pancreatitis masquerading as inferior wall myocardial infarction: A review. Case Rep Gastroenterol. 2019; 13(2): 321–335. DOI: 10.1159/000501197
- [42] Kumar A.V., Mohan Reddy G., Anirudh Kumar A. Acute pancreatitis complicated by acute myocardial infarction — A rare association. Indian Heart J. 2013; 65(4): 474–477. DOI: 10.1016/j.ihj.2013.06.009
- [43] Prasada R., Dhaka N., Bahl A., et al. Prevalence of cardiovascular dysfunction and its association with outcome in patients with acute pancreatitis. Indian J Gastroenterol. 2018; 37(2): 113–119. DOI: 10.1007/s12664-018-0826-0
- [44] Singh P., Garg P.K. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding. Indian J Gastroenterol. 2016; 35(3): 153–166. DOI: 10.1007/s12664-016-0647-y
- [45] Heuberger D.M., Schuepbach R.A. Protease-activated receptors (PARs): mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases. Thrombosis J. 2019; 17(1). DOI: 10.1186/s12959-019-0194-8
- [46] Antonelli D., Rozner E., Turgeman Y. Unusual electrocardiographic changes during acute pancreatitis. Cor Vasa. 2017; 59(5): e446–e449. DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.07.001
- [47] Seta T., Noguchi Y., Shikata S., et al. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors administered through intravenous infusion: An updated systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2014; 14(1). DOI: 10.1186/1471-230X-14-102
- [48] Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В. Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита. Общая реаниматология. 2013; 9(6): 53–60. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-53
- [Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V. Use of Plasmapheresis in the Enzymatic Phase of Severe Acute Pancreatitis. General Reanimatology. 2013; 9(6): 53–60. (In Russ)]
- [49] Deitch E.A. Gut lymph and lymphatics: A source of factors leading to organ injury and dysfunction. Ann New York Acad Sci. 2010; 1207: E103–E111. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05713.x
- [50] Windsor J.A., Escott A., Brown L., et al. Novel strategies for the treatment of acute pancreatitis based on the determinants of severity. J Gastroenterol Hepatol. 2017; 32(11): 1796–1803. DOI: 10.1111/jgh.13784
- [51] Shanbhag S.T., Choong B., Petrov M., et al. Acute pancreatitis conditioned mesenteric lymph causes cardiac dysfunction in rats independent of hypotension. Surgery. 2018; 163(5): 1097–1105. DOI: 10.1016/j.surg.2017.12.013
- [52] Рожков А.Г., Карандин В.И., Петров В.П. и др. Детоксикация лимфы и крови в лечении больных острым панкреатитом. Анналы хирургической гепатологии. 2007; 12(2): 38–45.
- [Rozhkov A.G., Karandin V.I., Petrov V.P., et al. Detoksikatsiya limfy i krovi v lechenii bol'nykh ostrym pankreatitom. Annaly khirurgicheskoi gepatologii. 2007; 12(2): 38–45. (In Russ)]
- [53] Ahmed A., Azim A., Gurjar M., et al. Hypocalcemia in acute pancreatitis revisited. Indian J Crit Care Med. 2016; 20(3): 173–177. DOI: 10.4103/0972-5229.178182
- [54] Huang L., Ma B.W., He F., et al. Electrocardiographic, cardiac enzymes, and magnesium in patients with severe acute pancreatitis. Gastroenterol Nurs. 2012; 35(4): 256–260. DOI: 10.1097/SGA.0b013e31826092a6
- [55] Agus Z.S. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016; 25(4): 301–307. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000238
- [56] Birda C.L., Kumar S., Bhalla A., et al. Prevalence and prognostic significance of prolonged QTc interval in emergency medical patients: A prospective observational study. Intl J Crit Illn Inj Sci. 2018; 8(1): 28–35. DOI: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_59_17
- [57] Ariyoshi N., Nogi M., Ando A., et al. Cardiovascular consequences of hypophosphatemia. Panminerva Med. 2017; 59(3): 230–240. DOI: 10.23736/S0031-0808.17.03331-6
- [58] Rizo E., Alexandrides G., Elisaf M.S. Severe hypophosphatemia in a patient with acute pancreatitis. J Pancreas. 2000; 1(4): 204–207. DOI: 10.6092/1590-8577/377
- [59] Braha J., Tenner S. Fluid collections and pseudocysts as a complication of acute pancreatitis. Gastrointest Endosc Clin North Am. 2018; 28(2): 123–130. DOI: 10.1016/j.giec.2017.11.001
- [60] De-Madaria E., Garg P.K. Fluid therapy in acute pancreatitis — Aggressive or adequate? Time for reappraisal. Pancreatol. 2014; 14(6): 433–435. DOI: 10.1016/j.pan.2014.09.008
- [61] Türkvan A., Erden A., Seçil M., et al. Fluid collections associated with acute pancreatitis: A pictorial essay. Can Assoc Radiol J. 2014; 65(3): 260–266. DOI: 10.1016/j.carj.2013.08.003
- [62] Köksal A.S., Parlak E. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. Turk J Gastroenterol. 2017; 28(4): 322–323. DOI: 10.5152/tjg.2017.17324
- [63] Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Глущенко А.В. и др. Острый панкреатит глазами анестезиолога-реаниматолога: комментарии к российским рекомендациям по лечению острого панкреатита. Вестник интенсивной терапии. 2016; 4: 34–40.
- [Orlov Yu.P., Govorova N.V., Glushchenko A.V., et al. Ostryi pankreatit glazami anesteziologa-reanimatologa: kommentarii k rossiiskim rekomendatsiyam po lecheniyu ostrogo pankreatita. Vestnik intensivnoi terapii. 2016; 4: 34–40. (In Russ)]
- [64] Никифоров Ю.В., Михайлулов С.В., Моисеенкова Е.В. и др. Комплексное лечение стерильного панкреонекроза. Общая реаниматология. 2009; 5(3): 57–64. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-3-57
- [Nikiforov Y.V., Mikhailov S.V., Moiseyenko Y.V., et al. Complex Treatment for Sterile Pancreonecrosis. General Reanimatology. 2009; 5(3): 57–64. (In Russ)]
- [65] Trikudanathan G., Vege S.S. Current concepts of the role of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis — An opportunity or merely an epiphenomenon. Pancreatol. 2014; 14(4): 238–243. DOI: 10.1016/j.pan.2014.06.002

- [66] *Mifkovic A., Skultety J., Sykora P., et al.* Intra-abdominal hypertension and acute pancreatitis. *Bratislava Med J.* 2013; 114(3): 166–171. DOI: 10.4149/BLL_2013_036
- [67] *Xu J., Tian X., Zhang C., et al.* Management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with early continuous veno-venous hemofiltration. *Hepato-Gastroenterology.* 2013; 60(127): 1749–1752. DOI: 10.5754/hge13351
- [68] *Xu J.-M., Yang H.-D., Tian X.-P.* Effects of early hemofiltration on organ function and intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis patients with abdominal compartment syndrome. *Clin Nephrol.* 2019; 92(5): 243–249. DOI: 10.5414/CN109435
- [69] *Nuntaphum W., Pongkan W., Wongjaikam S., et al.* Vagus nerve stimulation exerts cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury predominantly through its efferent vagal fibers. *Basic Res Cardiol* 2018; 113(4): 22. DOI: 10.1007/s00395-018-0683-0