

**СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ  
ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ПАНКРЕАТИТЕ**

Витебский государственный медицинский университет <sup>1</sup>, г. Витебск,  
Белорусская медицинская академия последипломного образования <sup>2</sup>,  
г. Минск, Республика Беларусь

Уровень летальности при остром некротизирующем панкреатите (ОНП) остается высоким. В раннюю фазу заболевания оперативная активность неэффективна и сопряжена с высокими рисками. Единственным шансом на спасение пациента в этой ситуации является проведение интенсивной терапии в условиях отделения реанимации, базирующейся на современных патогенетических подходах. В представленном обзоре рассмотрены современные представления о патогенезе синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) при ОНП. Отражена роль медиаторов воспаления, цитокинов, биогенных аминов, брадикининов, продуктов перекисного окисления липидов в развитии органной гипоперфузии. Показано, что нарушение барьерной функции кишечника с транслокацией микроорганизмов усугубляет эндогенную интоксикацию и способствует развитию СПОД. Развивающаяся при ОНП эндотелиальная дисфункция оказывает существенное влияние на гемостаз. Анализ литературы выявил противоречивые данные о функциональной активности свертывающей и противосвертывающей систем в разные стадии заболевания. Отражены механизмы развития внутрибрюшной гипертензии и ее мультисистемное негативное влияние. До сих пор остаются спорными вопросы о сроках и показаниях для проведения хирургической декомпрессии.

Анализ имеющихся литературных данных показал необходимость дальнейшего изучения механизмов развития полиорганной дисфункции при ОНП для разработки новых патогенетически обоснованных методов его интенсивной терапии с оценкой их эффективности.

*Ключевые слова:* острый некротизирующий панкреатит, полиорганная дисфункция, эндогенная интоксикация, системная воспалительная реакция, внутрибрюшная гипертензия, изменения гемостаза

Acute necrotizing pancreatitis (ANP) is associated with significantly higher morbidity and mortality. It is still difficult for the surgeon to choose and schedule the most appropriate treatment. In the early phase of the disease, surgical activity is considered to be ineffective and is associated with high risks. The only chance to save the patient is to conduct the intensive therapy in the intensive care unit, based on current pathogenetic approaches. The present review analyzed the current understanding of the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in acute necrotizing pancreatitis. The role of inflammatory mediators, cytokines, biogenic amines, bradykinins, and lipid peroxidation products in the development of organ hypoperfusion is reflected. It is shown that the violation of the intestinal barrier function with the translocation of microorganisms exacerbates endogenous intoxication and contributes to the development of MODS. The endothelial dysfunction that develops in acute necrotizing pancreatitis has a significant effect on hemostasis. The literature analysis revealed the contradictory data on the functional activity of the coagulation and anticoagulation systems at different stages of the disease. The mechanisms of development of intra-abdominal hypertension and its multisystem negative impact are reflected. There are still controversial question of appropriate timing and indications for surgical decompression.

The analysis of the available literature data showed the need for further study of the mechanisms of multiple organ dysfunction development in acute necrotizing pancreatitis to work out new pathogenetically justified methods of its intensive therapy with an assessment of their effectiveness.

*Keywords:* acute necrotizing pancreatitis, multiple organ failure, endogenous intoxication, systemic inflammatory reaction, intra-abdominal hypertension, changes in hemostasis

**Novosti Khirurgii. 2021 Oct-Nov; Vol 29 (5): 598-606**  
**Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Acute Necrotizing Pancreatitis**  
**K.V. Nikitsina, G.V. Ilukevich**

The articles published under CC BY NC-ND license

**Введение**

Синдром полиорганной дисфункции (СПОД) остается одной из основных причин летальности в отделениях анестезиологии и реанимации. Среди множества этиологических факторов его развития в лидерах по-прежнему остается панкреатит [1]. Заболеваемость острым

панкреатитом в мире весьма вариабельна и сохраняет тенденцию к росту, на 100000 населения приходится от 4,9 до 73,4 случаев [2, 3]. На долю тяжелых форм, среди которых доминирует некротизирующая, приходится около 20-30% всех случаев заболевания [4].

Уровень летальности среди пациентов с острым панкреатитом остается высоким, до-

стигая 20-60% при его тяжелом течении [5]. На данный момент сохраняются два пика летальности при остром тяжелом панкреатите [6]:

1 пик приходится на раннюю фазу заболевания (первые 2 недели) с развитием СПОД и до 70% представлен острой почечной и дыхательной недостаточностями,

2 пик – на более позднюю фазу (спустя 2 недели) с развитием гнойно-септических осложнений.

Ввиду того, что хирургическая активность в раннюю фазу ОНП бесполезна и даже опасна для пациента, решающее значение имеет проведение адекватной интенсивной терапии в условиях отделения реанимации, базирующейся на современных патогенетических подходах.

**Цель.** Обобщение современных представлений о патогенезе синдрома полиорганной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите.

### **Фазовое течение острого некротизирующего панкреатита**

Для некротизирующего панкреатита характерно фазовое течение: ранняя фаза продолжительностью 14 дней и поздняя – до нескольких месяцев [5].

Ранняя фаза включает 2 периода:

1 период (ферментативный) длится 7 дней. В поджелудочной железе образуются очаги некроза с развитием эндогенной интоксикации (ЭИ) и СПОД. Некроз формируется в течение первых 72 часов заболевания, в тяжелых случаях возможна молниеносная форма с формированием очагов некроза до 24-36 часов. Накапливается выпот в брюшной полости, способствующий развитию ЭИ.

2 период (реактивный) длится с 7 до 14 дня. Этот период определяется ответной реакцией организма на очаги деструкции в виде органной дисфункции. В этот период в перипанкреатической зоне образуются инфильтраты [7].

Поздняя фаза (расплавления и секвестрации), продолжительностью с 3-й недели до нескольких месяцев, характеризуется образованием секвестров и свищей [8]. Возможно 2 варианта развития заболевания: асептическая и септическая секвестрации с формированием жидкостных коллекторов, псевдокист, гнойно-септических осложнений и эрозивных кровотечений. Усугубляется ЭИ и развивается СПОД, в ряде случаев переходящий в синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [5, 8].

### **Системная воспалительная реакция и СПОД**

Патогенез СПОД и СПОН при ОНП изучен не до конца. Ведущим фактором в их развитии является вышедшая из-под контроля, выраженная системная воспалительная реакция организма в ответ на массивное повреждение тканей. Важную роль в патогенезе СПОД играют нарушения микроциркуляции и сосудистого эндотелия. Их развитие при тяжелом течении панкреатита обусловлено выбросом медиаторов воспаления и так называемой «цитокиновой бурей» в ответ на активацию протеолитических ферментов. В результате повреждения эндотелия происходит высвобождение биогенных аминов из тучных клеток [9, 10]. Снижается сосудистое сопротивление, нарушается проницаемость сосудистой стенки, развивается органная гипоперфузия [5]. Происходит секвестрация жидкости в интерстиций, забрюшинное пространство, брюшную и плевральные полости, приводя к гиповолемии и электролитным нарушениям. Накопившиеся токсические вещества нарушают клеточный метаболизм с развитием митохондриальной дисфункции [10].

Нарушения микроциркуляции кишечника, развитие воспалительного процесса и парез кишечника ведут к транслокации бактериальной микрофлоры, усугубляя уже имеющуюся ЭИ [11]. Переход локального воспаления при остром панкреатите в системную воспалительную реакцию способствует утяжелению течения заболевания. Между системной воспалительной реакцией и органной дисфункцией существует тесная взаимосвязь [10]. В механизме развития полиорганной дисфункции выделяют пять стадий.

1. Индукционная – местное воспаление. На данной стадии за счет медиаторов компенсаторно ограничивается повреждающий фактор.

2. Каскадная – вторичное повреждение органов, начиная с капилляров, за счет дисфункции эндотелия.

3. Вторичная аутоагрессия – медиаторы воспаления вызывают системную воспалительную реакцию и острую сердечно-сосудистую недостаточность (дистрибутивный шок).

4. Компенсаторная противовоспалительная реакция – вовлечение резервных компенсаторных возможностей организма.

5. Терминальная – срыв компенсаторных возможностей и гибель организма [10, 12].

### **Эндогенная интоксикация и СПОД**

Ключевым моментом, во многом определяющим тяжесть течения ОНП и развитие

органный дисфункции, является ЭИ [13]. В ее основе лежит деструкция поджелудочной железы в большом объеме, ферментативный взрыв, токсемия, высокое давление в протоковой системе поджелудочной железы, приводящее к ее деструкции, энтеральная дисфункция с транслокацией микрофлоры кишечника в сосудистое русло, высокий уровень внутрибрюшного давления. Именно с ЭИ связано развитие острой недостаточности кровообращения с низким сердечным выбросом [14].

ЭИ включает в себя токсемию, тканевую гипоксию и функциональную недостаточность систем детоксикации [15]. При развитии токсемии у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом имеют место следующие процессы: продукционный, резорбционный, ретенционный, реперфузионный и инфекционный [16].

Продукционная токсемия развивается уже в первую неделю заболевания: сильнейшее воздействие на ацинарные клетки вызывает их деструкцию и высвобождение токсинов. В кровь попадают панкреатические ферменты, медиаторы воспаления, цитокины, простагландины, биогенные амины, брадикинины, продукты системы гемостаза и «оксидантного взрыва» [17]. Брадикинины являются мощными вазодилататорами, увеличивают сосудистую проницаемость. Происходит транслокация плазмы и форменных элементов в интерстиций [18]. Реологические свойства крови ухудшаются. В результате поступления вазодилататоров в сосудистое русло компенсаторно усиливается синтез вазопрессоров адреналина и норадреналина. Снижается тканевая перфузия, развивается гипоксия [19].

Резорбционная эндогенная интоксикация развивается вследствие всасывания продуктов деструкции.

Ретенционная токсемия является результатом нарушения возможности дезинтоксикации [20]. Происходит прогрессирование гнойно-септического процесса, способствуя развитию инфекционной токсемии [21].

Нарушения со стороны кишечника играют также немаловажную роль в развитии ЭИ при тяжелом панкреатите. Находясь рядом с поджелудочной железой, кишечник подвержен непосредственному воздействию агрессивных панкреатических ферментов. Развивается парез кишечника, нарушается эвакуация кишечного содержимого, нарастает давление и растяжение стенок кишечника, ухудшается микроциркуляция, затрудняется венозный отток, развивается тканевая гипоксия. Нарушается барьерная функция кишечника, происходит транслока-

ция микроорганизмов и токсических веществ в кровь, способствуя развитию ПОН и сепсиса [22, 23].

ЭИ, как проявление синдрома системной воспалительной реакции, при ОНП сопровождается образованием и выделением большого количества медиаторов воспаления, цитокинов из очагов деструкции, поддерживающих развитие и прогрессирование ЭИ [24].

Эндогенные токсины оказывают прямое повреждающее действие на легочной сурфактант, что является важным звеном патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Кроме того, развиваются легочная вазоконстрикция и отек [25].

За счет цитокиновой атаки повреждаются эндотелий сосудов, увеличивается их проницаемость, жидкость из сосудистого русла выходит в интерстиций, развивается лейкоцитарная инфильтрация. Выброс цитокинов и медиаторов воспаления приводит к развитию гипоперфузии тканей и, как следствие, к СПОД [26]. ФНО- $\alpha$  повреждает сосудистый эндотелий. В крови увеличивается содержание свободных радикалов, провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов [27].

Тяжесть течения панкреатита напрямую коррелирует с уровнем ИЛ-1, играющим немаловажную роль в снижении сосудистого сопротивления, уровня глюкозы, усиливает «оксидантный стресс» [27].

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) повышает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, влияет на гемостаз – повышает агрегационную активность тромбоцитов и нейтрофилов, вызывая микротромбообразование, вплоть до развития ДВС-синдрома [28].

Лейкотриены и эйкозаноиды способствуют развитию бронхоконстрикции и вазоспазму, усиливая сосудистую проницаемость. Кроме того, активизируются адгезивная и агрегационная способности лейкоцитов, формируются микротромбы, поддерживающие развитие и прогрессирование системной воспалительной реакции [29].

Молекулы с массой 500-5000 Д – молекулы средней массы (МСМ) – также считаются факторами, способствующими возникновению ЭИ. МСМ схожи с регуляторными пептидами, продуктами деградации белков, которые участвуют в деструктивных и воспалительных процессах. МСМ блокируют любую клетку, нарушая ее метаболизм [30]. Наиболее опасными, во многом определяющими тяжесть состояния пациентов с ОНП, являются соединения с молекулярной массой 1000-2500 Д [31].

### «Оксидантный взрыв» и СПОД

При некротизирующем панкреатите преобладает перекисное окисление липидов, развивается «оксидантный взрыв» и антиоксидантная система не в состоянии справиться с ситуацией. В результате повышается проницаемость клеточных мембран и происходит гибель клеток. Оксид азота, высвобождающийся в кровеносное русло в результате воспаления и воздействия эндогенных токсинов, является мощным вазодилататором, вызывающим нарушения системной гемодинамики и усиливающим оксидантный стресс [32].

### Изменения гемостаза и СПОД

Развитие органной дисфункции во многом определяют изменения гемостаза, развивающиеся при некротизирующем панкреатите в результате ферментемии и выброса в кровь тканевого тромбопластина из очагов ишемии и некроза поджелудочной железы [33]. Центральная роль в формировании нарушений гемостаза принадлежит активированной калликреин-кининовой системе. Происходит выброс большого количества брадикинина, серотонина и гистамина [34].

Существенное влияние на гемостаз оказывает эндотелиальная дисфункция в результате системной воспалительной реакции [35]. Процессы коагуляции доминируют над фибринолизом. Здесь ключевая роль принадлежит ИЛ-6, который стимулирует экспрессию тканевого фактора на фагоцитах и эндотелии с образованием тромбина. К тому же сами цитокины блокируют антикоагуляционную активность эндотелия [34, 36].

Наличие очагов деструкции в поджелудочной железе ухудшает микроциркуляцию в органе, влияя на гемостаз [37].

Изменения в системе гемостаза при ОНП носят защитный характер, отграничивая очаги некроза и защищая, с помощью фибрина, организм от продуктов распада тканей. Образуемый гемостатический блок служит основой для регенерации тканей, тромбин стимулирует ангиогенез и ремоделирование сосудов [38]. Негативным моментом, однако, является формирование отграничения микроциркуляторного русла, препятствующее проникновению лекарств, резорбции катаболитов и способствующее ишемии.

Замыкается порочный круг — нарушения микроциркуляции в поджелудочной железе способствуют утяжелению течения панкреатита [35, 37]. Изменения свертывания крови при не-

кротизирующем панкреатите весьма вариabельны — от незначительной активации коагуляции, выявляемой исключительно лабораторно, до системных тромбозов микроциркуляторного русла и кровотечений [36, 39].

Развитие тромбгеморрагического синдрома усугубляет нарушения микроциркуляции, способствуя развитию СПОД. При ОНП, в качестве ответа на возрастающее внутрисосудистое свертывание, усиливается фибринолиз, угрожающий кровотечениями [40]. При некротизирующем панкреатите в месте поврежденного эндотелия происходит активация фибринолитических процессов. К тому же при ЭИ эндотелий участвует в образовании тканевого активатора плазминогена, усиливая тем самым фибринолиз. Параллельно с этими процессами ИЛ-1 и ФНО подавляют активацию плазминогена, тем самым снижая фибринолитическую активность [34]. Соотношение функциональной активности свертывающей и противосвертывающей систем при некротизирующем панкреатите вариabельно и плохо предсказуемо. Порой в разные фазы заболевания преобладают абсолютно противоположные процессы, интерпретация которых у разных авторов разная [39, 41, 42]. Подобное противоречие связано с проведением анализа при различных формах и стадиях некротизирующего панкреатита и соответственно проводимой инфузионной терапией.

Наиболее выраженные изменения гемостаза отмечены в ферментативную фазу с развитием гиперкоагуляционной стадии тромбгеморрагического синдрома [35, 39, 42, 43].

Ряд авторов указывает на активацию фибринолиза с последующим его истощением в первые сутки заболевания. Особенно при молниеносном течении некротизирующего панкреатита с высоким уровнем трипсина, когда быстро развивается гипокоагуляционная фаза тромбгеморрагического синдрома [41, 42].

Тяжесть панкреатита коррелирует с количеством и изменениями агрегационно-адгезионных свойств тромбоцитов. При тяжелом течении в результате выброса медиаторов воспаления развивается ДВС-синдром. В результате повышенного потребления развивается дефицит тромбоцитов, активизируется тромбоцитогенез, преобладают незрелые формы тромбоцитов. При тяжелом некротизирующем панкреатите снижается агрегационная функция тромбоцитов [44].

### Внутрибрюшная гипертензия и СПОД

При некротизирующем панкреатите в результате синтеза провоспалительных цито-

кинов, высокой микроциркуляторной проницаемости и секвестрации жидкости во внутрибрюшинное пространство, напряжения мышц передней брюшной стенки и паралитической кишечной непроходимости развивается внутрибрюшная гипертензия (ВБГ). Длительная ВБГ способствует прогрессу деструктивных процессов в поджелудочной железе. Развитие абдоминального компартмент-синдрома происходит в ферментативную фазу заболевания, хотя возможно и молниеносное развитие в течение 1-2 дней. ВБГ оказывает мультисистемное негативное влияние на организм [45].

ВБГ способствует росту внутричерепного давления и, как следствие, снижению перфузионного.

Негативное влияние ВБГ на органы дыхания напрямую связано со снижением мобильности грудной клетки, смещением диафрагмы вверх, ростом внутригрудного давления. В результате снижается функциональная остаточная емкость легких, альвеолы задне-базальных отделов коллабируются, происходит ателектазирование, снижается респираторный комплайнс, и увеличивается артерио-венозное шунтирование. Развивается гиперкапния, снижается величина респираторного индекса, возрастает необходимость в респираторной поддержке [46].

Высокое внутрибрюшное давление оказывает компрессию на нижнюю полую вену, сердце и крупные сосуды с развитием легочной гипертензии, снижением сердечного выброса и преднагрузки, но с увеличением постнагрузки. При ВБГ снижаются перфузионное давление и кровообращение органов брюшной полости.

Снижение перфузии почек сопряжено со сдавлением почечных сосудов, снижается фильтрационный градиент, развивается олигурия.

Негативное влияние ВБГ на микроциркуляцию печени приводит к развитию ишемии, митохондриальной дисфункции, нестабильности гликемического профиля и накоплению лактата [47].

### Заключение

Патогенез синдрома полиорганной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите изучен не до конца. Установлено, что ведущими факторами его развития являются вышедшая из-под контроля системная воспалительная реакция организма, эндогенная интоксикация, нарушения микроциркуляции, активация перекисного окисления липидов, изменения гемостаза и внутрибрюшная гипертензия. На сегодняшний день на патогенетические механизмы развития и прогрессирования

синдрома полиорганной дисфункции имеются весьма противоречивые взгляды ряда авторов. Требуется дальнейшее изучение и анализ механизмов развития органных дисфункций при остром некротизирующем панкреатите с целью разработки новых, патогенетических обоснованных методов интенсивной терапии с последующей оценкой их эффективности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алимова ХП, Алибекова МБ. Полиорганная недостаточность: проблемы и современные методы лечения. *Вестн Экстренной Медицины*. 2019;12(1):75-80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38581236>
2. Munigala S, Yadav D. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatolgy*. 2016 Jul-Aug;16(4):542-50. doi: 10.1016/j.pan.2016.04.008
3. Kurti F, Shpata V, Kuqo A, Duni A, Roshi E, Basho J. Incidence of acute pancreatitis in Albanian population. *Mater Sociomed*. 2015 Dec;27(6):376-79. doi: 10.5455/msm.2015.27.376-379
4. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019 Jun 13;14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0. eCollection 2019.
5. Гельфанд БР, Заболотских ИБ. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 928 с.
6. Шляхова МА, Марийко ВА, Казаков МС. Анализ современного состояния летальности от острого панкреатита. *Вестн Новых Мед Технологий*. 2019;26(4):66-70. doi: 10.24411/1609-2163-2019-16583
7. Бебуришвили АГ, Бурчуладзе НШ, Мазунов АС. Особенности развития ранних системных осложнений деструктивного панкреатита. *Вестн ВолГМУ*. 2017;(2):52-55. doi: 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-52-55
8. Гольцов ВР, Савелло ВЕ, Бакунов АМ, Дыльников ДА, Курочкин ДМ, Батиг ЕВ. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения. *Анналы Хирург Гепатологии*. 2015;20(3):75-83. doi.org/10.16931/1995-5464.2015375-83
9. Дибиров МД, Домарев ЛВ, Шитиков ЕА, Исаев АИ, Карсотьян ГС. Принципы «обрыва» панкреонекроза в скорпомощной больнице. *Хирургия Журн им НИ Пирогова*. 2017;(1):73-78. doi: 10.17116/hirurgia2017173-77
10. Martin-Loeches I, Levy MM, Artigas A. Management of severe sepsis: advances, challenges, and current status. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Apr 9;9:2079-88. doi: 10.2147/DDDT.S78757. eCollection 2015.
11. Faraj TA, McLaughlin CL, Erridge C. Host defenses against metabolic endotoxaemia and their impact on lipopolysaccharide detection. *Int Rev Immunol*. 2017 May 4;36(3):125-44. doi: 10.1080/08830185.2017.1280483
12. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing

- New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87. doi: 10.1001/jama.2016.0289
13. Островский ВК, Родионов ПН, Макаров СВ. Оценка тяжести течения и определения прогноза у больных острым панкреатитом. *Хирургия Журн им НИ Пирогова*. 2011;(8):58-60. <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/8/030023-12072011810>
14. Ермолов АС, Иванов ПА, Благовестнов ДА, Гришин АА, Андреев ВГ. Диагностика и лечение острого панкреатита. Москва, РФ: ВИДАР; 2013. 384 с.
15. Лебедев НВ, Климов АЕ. Системы оценок тяжести сепсиса и эндогенной интоксикации. *Хирургия. Журн им НИ Пирогова*. 2006;(5):53-56.
16. Хорошилов СЕ, Никулин АВ. Эфферентное лечение критических состояний. *Общ Реаниматология*. 2012;8(4):30-41. doi: [10.15360/1813-9779-2012-4-30](https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30)
17. Агаев БА, Джафарли ЗЕ. Комплексное лечение острого панкреатита. *Хирургия Журн им НИ Пирогова*. 2010;(4):63-66. <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2010/4/>
18. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Докучаев КВ, Погосян ГС, Чевокин АЮ, Ахаладзе ГГ, Абдель-Галил Р. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза. *Вестн Хирургии им ИИ Грекова*. 2003;162(3):55-59.
19. Uomo G, Gallucci F, Madrid E, Miraglia S, Manes G, Rabitti PG. Pancreatic functional impairment following acute necrotizing pancreatitis: long-term outcome of a non-surgically treated series. *Dig Liver Dis*. 2010 Feb;42(2):149-52. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.007
20. Дацюк АИ, Шлапак ИП, Титаренко НВ. Десятилетний опыт профилактики и лечения синдрома полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите: анализ 223 случаев. *Вестн Интенсив Терапии*. 2013;(2):19-26.
21. Mole DJ, Andrew Hall A, McKeown D, Garden OJ, Parks RW. Detailed fluid resuscitation profiles in patients with severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2011 Jan;13(1):51-58. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00241.x
22. Blaser Reintam A, Poeze M, Malbrain ML, Björck M, Oudemans-van Straaten HM, Starkopf J; Gastro-Intestinal Failure Trial Group. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med*. 2013 May;39(5):899-909. doi: 10.1007/s00134-013-2831-1
23. Варганов МВ, Третьяков ЕВ, Стяжкина СН, Назаров СБ. Влияние иммуномодулятора в комплексной терапии панкреонекроза на барьерные свойства слизистой оболочки кишечника. *Соврем Проблемы Науки и Образования*. 2012;(3):68-72. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7252>
24. Александрова ИВ, Ильинский МЕ, Рей СИ, Бердников ГА, Марченкова ЛВ, Киселев ВВ. Тяжелый острый панкреатит с ранней прогрессирующей полиорганной недостаточностью. *Хирургия Журн им НИ Пирогова*. 2013;(9):29-33. <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/9/030023-1207201395>
25. Monahan LJ. Acute respiratory distress syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013 Nov-Dec;43(10):278-84. doi: 10.1016/j.cpped.2013.10.004
26. Никифоров ЮВ, Михайлулов СВ, Моисеев ЕВ, Юдин АЮ, Ворыханов АВ, Чирков АВ. Комплексное лечение стерильного панкреонекроза. *Общ Реаниматология*. 2009;5(3):57-64. doi:10.15360/1813-9779-2009-3-57
27. Powell JJ, Fearon KC, Siriwardena AK, Ross JA. Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis. *Surgery*. 2001 May;129(5):633-40. doi: 10.1067/msy.2001.113375
28. Тагозонов ЗФ, Панченко ВИ, Жолборсов ЯЖ. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза при остром панкреатите. *Вестн Интенсив Терапии*. 2009;(2):82-85.
29. Цеймах ЕА, Бомбизо ВА, Меликсетян АД, Булдаков ПН, Орехов ДА. Коррекция коагулянтной и протеолитической активности фагоцитов у больных панкреонекрозом. *Анналы Хирургии*. 2010;(5):52-57.
30. Матвеев СБ, Федорова НВ, Годков МА. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемолекулярных пептидов при неотложных состояниях. *Клин Лаб Диагностика*. 2009;(5):16-18.
31. Андреев ВА, Карпищенко АИ. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 696 с. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970429587.html>
32. Костюченко АЛ, Филин ВН. Неотложная панкреатология. С-Петербург, РФ: Деан; 2000. 480 с.
33. Нестеренко ЮА, Лаптев ВВ, Михайлулов СВ (ред). Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. Москва, РФ: Бином-пресс; 2004. 304 с.
34. Алексеева ЛА, Рагимов АА. ДВС-синдром: рук. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 120 с. [http://kingmed.info/knigi/Gematologiya/book\\_4373/DVS-sindrom-Alekseeva\\_LA\\_Ragimov\\_AA-2010-docx](http://kingmed.info/knigi/Gematologiya/book_4373/DVS-sindrom-Alekseeva_LA_Ragimov_AA-2010-docx)
35. Корымасов ЕА, Джарар РМ, Горбунов ЮВ, Хайдаров ВВ. Ранняя диагностика ДВС-синдрома у больных с тяжелым острым панкреатитом. *Вестн Эксперим и Клини Хирургии*. 2011;4(2):279-82. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2011-4-2-272-282>
36. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie*. 2010 Jan;30(1):10-2, 14-6. doi: 10.1055/s-0037-1617143
37. Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009 Aug;8(4):351-57.
38. van Hinsbergh VW. Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol*. 2012 Jan;34(1):93-106. doi: 10.1007/s00281-011-0285-5
39. Джарар РР, Корымасов ЕА, Горбунов ЮВ. Коррекция системы гемостаза в лечении ранней стадии острого панкреатита. *Новости Хирургии*. 2011;19(2):43-49. [http://www.surgery.by/pdf/full\\_text/2011\\_2\\_8\\_ft.pdf](http://www.surgery.by/pdf/full_text/2011_2_8_ft.pdf)
40. Elmas E, Suvajac N, Jilma B, Weiler H, Borggrefe M, Dempfle CE. Factor V Leiden mutation enhances fibrin formation and dissolution in vivo in a human endotoxemia model. *Blood*. 2010 Aug 5;116(5):801-5. doi: 10.1182/blood-2009-03-213215
41. Власов АП, Анашкин СГ, Николаев ЕА. Коагуляционно-литическое состояние при остром панкреатите. *Фундам Исследования*. 2012;(8 ч

- 2):289-93. <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30354>
42. Грицан АИ, Грицан АВ, Колесниченко АП, Одинцова ТЛ. Нарушения в системе гемостаза и принципы их коррекции у больных с острой абдоминальной хирургической патологией. *Вестн Анестезиологии и Реаниматологии*. 2010;7(2):20-26.
43. Джарар РМ. Особенности нарушений системы гемостаза у больных с острым тяжелым панкреатитом. *Аспирант Вестн Поволжья*. 2010;10(7-8):166-70. doi.org/10.17816/2072-2354.2010.0.7-8.166-170
44. Шляхова МА, Бронштейн ПГ, Кудрявцева ЕВ, Иванова ВИ. Изменение количественных характеристик клеток тромбоцитарного звена у больных с различной степенью тяжести панкреонекроза. *Вестн Новых Мед Технологий*. 2013;20(3):102-04. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2013/13B3.pdf>
45. Зубрицкий ВФ, Забелин МВ, Колтович АП, Левчук АЛ, Айрапетян АТ, Голубев ИВ, Розберг ЕП, Коренев ДН. Внутривнутрибрюшная гипертензия и панкреатогенный перитонит. *Анналы Хирург Гепатологии*. 2016;21(4):41-46. doi.org/10.16931/1995-5464.2016441-46
46. Никитина ЕВ, Самсонова ИМ. Взаимосвязь интраабдоминального давления с показателями газов крови, кислотно-основного состояния и частотой ИВЛ у пациентов с острым деструктивным панкреатитом. *Новости Хирургии*. 2014;22(2):213-17. doi: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.213>
47. Винник ЮС, Теплякова ОВ. Значение интраабдоминальной гипертензии у больных с острым панкреатитом. *Вестн Хирургии им ИИ Грекова*. 2016;175(5):110-13. <https://www.vestnik-grekova.ru/jour/article/view/358/359>
7. Beburishvil AG, Burchuladze NSh, Mazunov AS. Features of early systemic complications in patients with destructive pancreatitis. *Vestn VolgGMU*. 2017;(2):52-55. doi: 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-52-55. (In Russ.)
8. Goltsov VR, Savello VE, Bakunov AM, Dymnikov DA, Kurochkin DM, Batig EV. Purulent-necrotic parapancreatitis: the evolution of views on treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2015;20(3):75-83. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015375-83> (In Russ.)
9. Dibirov MD, Domarev LV, Shitikov EA, Isayev AI, Karsotiyana GS. Principles «cliff» pancreatic necrosis in a first-aid hospital. *Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova*. 2017;(1):73-78. doi: 10.17116/hirurgia2017173-77 (In Russ.)
10. Martin-Loeches I, Levy MM, Artigas A. Management of severe sepsis: advances, challenges, and current status. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Apr 9;9:2079-88. doi: 10.2147/DDDT.S78757. eCollection 2015.
11. Faraj TA, McLaughlin CL, Erridge C. Host defenses against metabolic endotoxaemia and their impact on lipopolysaccharide detection. *Int Rev Immunol*. 2017 May 4;36(3):125-44. doi: 10.1080/08830185.2017.1280483
12. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87. doi: 10.1001/jama.2016.0289
13. Ostrovsky VK, Rodionov PN, Makarov SV. Severity assessment and prognosis definition in patients with the acute pancreatitis. *Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova*. 2011;(8):58-60. [https://www.mediasphera.ru/issues\\_p-/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/8/030023-12072011810](https://www.mediasphera.ru/issues_p-/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/8/030023-12072011810) (In Russ.)
14. Ermolov AS, Ivanov PA, Blagovestnov DA, Grishin AA, Andreev VG. Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita. Moscow, RF: VIDAR; 2013. 384 p. (In Russ.)
15. Lebedev NV, Klimov AE. Sistemy otsenok tiazhesti sepsisa i endogennoi intoksikatsii. *Khirurgiia. Zhurn im NI Pirogova*. 2006;(5):53-56. (In Russ.)
16. Khoroshilov SE, Nikulin AV. Efferent treatment for critical conditions. *General Reanimatology*. 2012;8(4):30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30> (In Russ.)
17. Agayev BA., Djafarly ZE. Treatment of the acute pancreatitis. *Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova*. 2010;(4):63-66. <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2010/4/> (In Russ.)
18. Gal'perin EI, Diuzheva TG, Dokuchaev KV, Pogosian GS, Chevokin AI, Akhaladze GG, Abdel-Galil R. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie pankreonekroza. *Vestn Khirurgii im II Grekova*. 2003;162(3):55-59. (In Russ.)
19. Uomo G, Gallucci F, Madrid E, Miraglia S, Manes G, Rabitti PG. Pancreatic functional impairment following acute necrotizing pancreatitis: long-term outcome of a non-surgically treated series. *Dig Liver Dis*. 2010 Feb;42(2):149-52. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.007
20. Datsuk AI, Shlapak IP, Titarenko NV. 10 year experience in treatment and prevention of multiple organ failure due to severe acute pancreatitis: 223 cases

## REFERENCES

1. Alimova KP, Alibekova MB. Polyorganic insufficiency, problems and modern methods of treatment. *Vestn Ekstrennoi Meditsiny*. 2019;12(1):75-80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38581236> (In Russ.)
2. Munigala S, Yadav D. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatolgy*. 2016 Jul-Aug;16(4):542-50. doi: 10.1016/j.pan.2016.04.008
3. Kurti F, Shpata V, Kuqo A, Duni A, Roshi E, Basho J. Incidence of acute pancreatitis in Albanian population. *Mater Sociomed*. 2015 Dec;27(6):376-79. doi: 10.5455/msm.2015.27.376-379
4. Leppaniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019 Jun 13;14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0. eCollection 2019.
5. Gel'fand BR, Zabolotskikh IB. Intensivnaia terapiia. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2017. 928 p. (In Russ.)
6. Schlyakhova MA, Marijko VA, Kazakov MS. Analysis of the actual state of mortality from acute pancreatitis. *Vestn Novykh Med Tekhnologii*. 2019;26(4):66-70. doi: 10.24411/1609-2163-2019-16583. (In Russ.)

- study. *Vestn Intensiv Terapii*. 2013;(2):19-26. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20877424> (In Russ.)
21. Mole DJ, Andrew Hall A, McKeown D, Garden OJ, Parks RW. Detailed fluid resuscitation profiles in patients with severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2011 Jan;13(1):51-58. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00241.x
22. Blaser Reintam A, Poeze M, Malbrain ML, Björck M, Oudemans-van Straaten HM, Starkopf J; Gastro-Intestinal Failure Trial Group. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med*. 2013 May;39(5):899-909. doi: 10.1007/s00134-013-2831-1
23. Varganov MV, Trelyakov EV, Styzhkina SN, Nazarov SB. Impact immunomodulators in combined therapy of pancreatic necrosis on the barrier properties of the intestinal mucosa. *Sovrem Problemy Nauki i Obrazovaniia*. 2012;(3):68-72. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7252> (In Russ.)
24. Aleksandrova IV, Il'inskiy ME, Rey SI, Kiselev VV, Larionov IYu. Early progressive organ failure in patients with severe acute pancreatitis. *Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova*. 2013;(9):29-33. <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/9/030023-1207201395>(In Russ.)
25. Monahan LJ. Acute respiratory distress syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013 Nov-Dec;43(10):278-84. doi: 10.1016/j.cpped.2013.10.004
26. Nikiforov YuV, Mikhailusov SV, Moiseenkova YeV, Yiidin Ayu., Vorykhanov AV, Chirkov AV. Complex treatment for sterile pancreonecrosis. *Obshch Reanimatologiya*. 2009;5(3):57-64. doi:10.15360/1813-9779-2009-3-57 9 (In Russ.)
27. Powell JJ, Fearon KC, Siriwardena AK, Ross JA. Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis. *Surgery*. 2001 May;129(5):633-40. doi: 10.1067/msy.2001.113375
28. Tagozhonov ZF, Panchenko VI, Zholborsov IaZh. Diagnostika i korrektsiia narushenii gemostaza pri ostrom pankreatite. *Vestn Intensiv Terapii*. 2009;(2):82-85. (In Russ.)
29. Tseimakh EA, Bombizo VA, Meliksetian AD, Buldakov PN, Orekhov DA. Korrektsiia koagulantnoi i proteoliticheskoi aktivnosti fagotsitov u bol'nykh pankreonekrozom. *Annaly Khirurgii*. 2010;(5):52-57. (In Russ.)
30. Matveyev SB, Fedorova NV, Godkov MA. Evaluation of endogenous intoxication from average molecular weight peptides in emergencies. *Klin Lab Diagnostika*. 2009;(5):16-18. (In Russ.)
31. Andreev VA, Karpishchenko AI. Meditsinskaia laboratornaia diagnostika. Programmy i algoritmy. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2014. 696 p. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970429587.html> (In Russ.)
32. Kostuchenko AL, Filin VN. Neotlozhnaia pankreatologiya. S-Petersburg, RF: Dean; 2000. 480 p. (In Russ.)
33. Nesterenko IuA, Laptsev VV, Mikhailusov SV (red). Diagnostika i lechenie destruktivnogo pankreatita. Moscow, RF: Binom-press; 2004. 304 p. (In Russ.)
34. Alekseeva LA, Ragimov AA. DVS-sindrom: ruk. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 120 p. [http://kingmed.info/knigi/Gematologiya/book\\_4373/DVS-sindrom-Alekseeva\\_LA\\_Ragimov\\_AA-2010-docx](http://kingmed.info/knigi/Gematologiya/book_4373/DVS-sindrom-Alekseeva_LA_Ragimov_AA-2010-docx). (In Russ.)
35. Korymasov EA, Dzharar RM, Gorbunov YuV, Khaydarov VV. Early diagnosis of DIC in patients with severe acute pancreatitis. *Vestn Eksperim i Klin Khirurgii*. 2011;4(2):279-82. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2011-4-2-272-282>. (In Russ.)
36. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie*. 2010 Jan;30(1):10-2, 14-6. doi: 10.1055/s-0037-1617143
37. Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009 Aug;8(4):351-57.
38. van Hinsbergh VW. Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol*. 2012 Jan;34(1):93-106. doi: 10.1007/s00281-011-0285-5
39. Jarar RR, Korymasov EA, Gorbunov IuV. Korrektsiia sistemy gemostaza v lechenii rannei stadii ostrogo pankreatita. *Novosti Khirurgii*. 2011;19(2):43-49. [http://www.surgery.by/pdf/full\\_text/2011\\_2\\_8\\_ft.pdf](http://www.surgery.by/pdf/full_text/2011_2_8_ft.pdf) (In Russ.)
40. Elmas E, Suvajac N, Jilma B, Weiler H, Borggrefe M, Dempfle CE. Factor V Leiden mutation enhances fibrin formation and dissolution in vivo in a human endotoxemia model. *Blood*. 2010 Aug 5;116(5):801-5. doi: 10.1182/blood-2009-03-213215
41. Vlasov AP, Anaskin SG, Nikolaev EA, Polozova EI, Potyanova IV, Tingayev SV. The coagulative and lytic condition under acute pancreatitis. *Fundam Issledovaniia*. 2012;(8 ch 2):289-93. <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30354> (In Russ.)
42. Gritsan AI, Gritsan GV, Kolesnichenko AP, Odintsova TL. Hemostatic system impairments and principles of their correction in patients with acute abdominal surgical pathology. *Vestn Anesteziologii i Reanimatologii*. 2010;7(2):20-26. (In Russ.)
43. Jarar RM. Malfunction peculiarities of the hemostasis system in patients with severe acute pancreatitis. *Aspirant Vestn Povolzh'ia*. 2010;10(7-8):166-70. doi.org/10.17816/2072-2354.2010.0.7-8.166-170 (In Russ.)
44. Schlvakhova MA, Bronshtein PC, Kudryavtseva EV, Ivanova VI. Changes of quantitative and qualitative characteristics of periferic blood of thrombocytes in the patients with pancreonecrosis. *Vestn Novykh Med Tekhnologii*. 2013;20(3):102-04. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2013/13B3.pdf> (In Russ.)
45. Zubritskiy VF, Zabelin MV, Koltovich AP, Levchuk AL, Airapetyan AT, Golubev IV, Rozberg EP, Korenev DN. Intraabdominal hypertension and pancreatogenic peritonitis. *Annaly Khirurgii i Gepatologii*. 2016;21(4):41-46. doi.org/10.16931/1995-5464.2016441-46 (In Russ.)
46. Nikitina KV, Samsonova IM. Correlation of intraabdominal pressure with indicators of blood gases, acid-base balance and frequency of mechanical lung ventilation in patients with acute destructive pancreatitis. (In Russ.)
47. Vinnik IuS, Tepliakova OV. Znachenie intraabdominal'noi gipertenzii u bol'nykh s ostrym pankreatitom. *Vestn Khirurgii im II Grekova*. 2016;175(5):110-13. <https://www.vestnik-grekova.ru/jour/article/view/358/359> (In Russ.)



**Адрес для корреспонденции**

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,  
Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет,  
кафедра анестезиологии и реаниматологии  
с курсом ФПК и ПК,  
тел. моб: +375 (33) 316-10-25,  
e-mail: katarinaanaest@gmail.com,  
Никитина Екатерина Владимировна

**Сведения об авторах**

Никитина Екатерина Владимировна, к.м.н., доцент,  
заведующий кафедрой анестезиологии и реанима-  
тологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государ-  
ственный медицинский университет, г. Витебск,  
Республика Беларусь.  
<https://orcid.org/0000-0003-4744-6838>  
Илюкевич Георгий Владимирович, д.м.н., про-  
фессор, заведующий кафедрой анестезиологии и  
реаниматологии, Белорусская медицинская ака-  
демия последилового образования, г. Минск,  
Республика Беларусь/  
<https://orcid.org/0000-0002-3474-621X>

**Информация о статье**

*Поступила 19 февраля 2021 г.  
Принята в печать 16 августа 2021 г/  
Доступна на сайте 1 ноября 2021 г.*

**Address for correspondence**

210023, Republic of Belarus,  
Vitebsk, Frunze Avenue, 27,  
Vitebsk State Medical University,  
the Department of Anesthesiology and Resuscitation  
with the Course of Advanced Training and Retraining  
tel. mobilr: +375 (33) 316-10-25,  
e-mail: katarinaanaest@gmail.com,  
Nikitina Ekaterina V.

**Information about the authors**

Nikitsina Katsiaryna V., PhD, Associate Professor, Head  
of the Department of Anesthesiology and Resuscitation  
with the Course of Advanced Training and Retraining,  
Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of  
Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0003-4744-6838>  
Ilukevich Georgy V., MD, Professor, Head of the  
Department of Anesthesiology and Resuscitation,  
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,  
Minsk, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0002-3474-621X>

**Article history**

*Arrived: 19 February 2020  
Accepted for publication: 16 August 2021  
Available online: 1 November 2021*