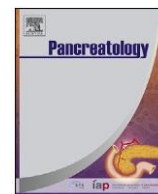




Оглавление представлено на сайте [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Pancreatology

Домашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/pan



Раннее начало селективного энтерального питания в комбинации с активной декомпрессией двенадцатиперстной кишки при лечении острого панкреатита средней и тяжелой степени – Исследование для проверки обоснованности концепции

А.А. Кашинцев^{a, *}, Р. Кунда^b, В. Пруцкий^a

^a PANDICA LTD, 22 Great James Street, Лондон, WC1N 3ES, Великобритания

^b Отделение продвинутых технологий в интервенционной эндоскопии, отделение хирургии (HPB), отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Университетская больница Брюсселя (UZB), Брюссельский свободный университет (VUB), Брюссель, Бельгия

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

История статьи:

Получено 6 августа 2024 г.
Получено после пересмотра 6 сентября 2024 г.
Принято 12 сентября 2024 г.
Опубликовано онлайн: xxx

Ключевые слова:

Парентеральное питание
Комплексный подход к лечению
Острый панкреатит
Энтеральное питание
Декомпрессия двенадцатиперстной кишки

АННОТАЦИЯ

Общая информация: Острый панкреатит (ОП) является серьезной клинической проблемой. Во всем мире отмечается рост заболеваемости и высокие показатели смертности и требуется разработка эффективных стратегий лечения. В действующих руководствах рекомендуется обезбоживание, инфузионная терапия и раннее начало энтерального питания для снижения риска развития осложнений, однако оптимальный способ кормления остается спорным.

Методы: За период с октября 2020 по май 2023 г. мы провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование в девяти центрах, в котором приняли участие 154 пациента с ОП средней или тяжелой степени. Пациенты были стратифицированы на категории билиарного и небилиарного панкреатита и рандомизированы в соотношении 1:1 для получения стандартной терапии (СТ) или СТ в сочетании с использованием катетера PandiCath® – нового катетера для доставки селективного энтерального питания и декомпрессии двенадцатиперстной кишки. Первичной клинической конечной точкой (ПККТ) было сочетание впервые возникшего синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), инфекционных осложнений, образования панкреатических и кишечных свищей, кровотечения, абдоминального компартмент-синдрома, механической желтухи и смертности, связанной с ОП.

Результаты: По результатам первичного анализа в модифицированной популяции «в соответствии с назначенным лечением» использование катетера PandiCath® существенно снижало частоту достижения ПККТ по сравнению с проведением только СТ ($P = 0,032$). Относительный риск ($OR = 0,469$, 95 % ДИ 0,228–0,964) и число пролеченных пациентов на одного излеченного ($NNT = 6,384$, 95 % ДИ 3,349–68,167), указывают на его существенную клиническую пользу, обусловленную главным образом снижением частоты впервые возникшего СПОН и инфекционных осложнений. Эти данные дополнительно подтверждались результатами исследования в других популяциях, включая анализ в стандартной популяции «в соответствии с назначенным лечением».

Заключение: При использовании катетера PandiCath®, облегчающего целенаправленное энтеральное питание при одновременной изоляции и декомпрессии двенадцатиперстной кишки, были продемонстрированы многообещающие результаты для пациентов с ОП, входящих в группу риска развития тяжелых осложнений. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы подтвердить эти результаты и определить оптимальные сроки и подбор пациентов для данного вмешательства.

© 2024 Коллектив авторов. Опубликовано издательством Эльзевир Б.В. от имени IAP и EPC. Эта статья представлена в открытом доступе в соответствии с лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Автор для направления корреспонденции.

Адреса электронной почты: alexey.kashintsev@pandica.com (А.А. Кашинцев), rastikunda@gmail.com (Р. Кунда), vitali.proutski@pandica.com (В. Пруцкий).

<https://doi.org/10.1016/j.pan.2024.09.013>

1424-3903/© 2024 Авторы. Опубликовано издательством Эльзевир Б.В. от имени IAP и EPC. Эта статья представлена в открытом доступе в соответствии с лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Введение

Острый панкреатит (ОП) – это распространенное заболевание. Частота новых случаев во всем мире составляет ~2,6 миллиона случаев в год [1] и неуклонно увеличивается. Только в США за период с 2006 г. по 2014 г. число визитов в отделения неотложной помощи по поводу ОП увеличилось на 18 % [2], а к 2018 г. – еще на 9 % [3]. В 20-25 % случаев при заболевании средней и тяжелой степени смертность может достигать 35 % [4–6], главным образом по причине инфекционных осложнений и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). По данным ВОЗ, ОП занимает 14-е место по распространенности среди причин смертности во всем мире [7]. При этом данный показатель для ОП варьирует от 0,90 до 1,10 на 100 000 населения [1, 2].

Раннее начало энтерального питания признано ключевым фактором улучшения исходов лечения пациентов с ОП за счет предотвращения уменьшения объема лимфоидной ткани кишечника и снижения частоты возникновения и тяжести инфекционных осложнений [8, 9]. Таким образом, в международных рекомендациях по лечению ОП рекомендована интенсивная терапия в сочетании с дренированием желудка и кишечника и ранним началом энтерального питания [10]. Тем не менее, пока не найден консенсус относительно оптимального способа введения энтерального питания – перорального, желудочного или кишечного [8, 10, 11].

Хотя энтеральное питание приносит пользу, оно также может стимулировать непрерывную выработку холецистокинина и секретина в двенадцатиперстной кишке, а также нейрогенную гиперстимуляцию экзокринной функции блуждающего нерва, которые, как известно, являются факторами, провоцирующими развитие ОП [11–14]. Кроме того, расширение двенадцатиперстной кишки или дисфункция крупных дуоденальных сосочков могут препятствовать оттоку желчи и панкреатического сока. Это может привести к забросу содержимого двенадцатиперстной кишки и желчных кислот в проток поджелудочной железы, что потенциально способствует развитию ОП [15–19]. Парез кишечника может привести к застою, нарушить барьерную функцию и способствовать размножению и перемещению бактерий и продуктов жизнедеятельности бактерий по слизистой оболочке. Это может привести к чрезмерному росту бактерий и обсеменению прилегающих тканей [20], что вызывает высвобождение медиаторов воспаления в тонком кишечнике [21]. Клинически при панкреатите замедление перистальтики двенадцатиперстной кишки связано с повышенным риском развития инфекционных осложнений [20–26].

Учитывая эти факторы, эффективная стратегия лечения ОП может включать селективное применение энтерального питания с одновременной

защитой двенадцатиперстной кишки от попадания желудочного сока и рефлюкса содержимого кишечника. Такой подход также мог бы включать активную декомпрессию двенадцатиперстной кишки с дренированием как желудка, так и кишечника. Такая стратегия обеспечила бы преимущества энтерального питания при одновременном снижении стимуляции экзокринной функции поджелудочной железы и сопутствующем устранении побочного действия в виде пареза двенадцатиперстной кишки.

С этой целью мы разработали катетер PandiCath® [27, 28]. Он позволяет изолировать двенадцатиперстную кишку от желудка и тощей кишки с помощью надувных баллонов, что позволяет селективно доставлять энтеральное питание в проксимальный отдел тощей кишки. Одновременно он дренирует желудок и проксимальный отдел кишечника, тем самым приводя к уменьшению количества содержимого в просвете, включая бактерии и кишечный секрет, и обеспечивают активную декомпрессию двенадцатиперстной кишки. Кроме того, катетер позволяет напрямую доставлять лекарственные препараты локально в двенадцатиперстную кишку.

Было показано, что селективное энтеральное питание в сочетании с активным дренированием и декомпрессией двенадцатиперстной кишки с помощью PandiCath® обеспечивает эффективное лечение для пациентов с ОП с высоким риском прогрессирования до тяжелого состояния или летального исхода [28]. В данной статье мы представляем результаты рандомизированного проспективного исследования стандартной терапии (СТ) с использованием катетера PandiCath® или без него для лечения ОП средней и тяжелой степени.

2. Пациенты и методы

2.1. Дизайн исследования, процедура включения и рандомизации пациентов

Проспективное, рандомизированное, контролируемое, стратифицированное, открытое многоцентровое исследование было проведено в девяти клинических центрах с октября 2020 г. по май 2023 г. Перечень участвующих клинических центров представлен в файле с дополнительной информацией: [таблица S1](#). Экспертные советы организации участвующих клинических центров утвердили протокол исследования и форму информированного согласия (ФИС). Пациенты с подозрением на ОП проходили после госпитализации предварительный скрининг с использованием критериев из рекомендаций Рабочей группы IAP/APA по острому панкреатиту 2013 г. [11]. Исследователи центра оценивали тех пациентов, которые соответствовали основным критериям и дали согласие на участие в исследовании. Исследовательская команда оценивала информацию о скрининге,

предоставленную исследователями, и определяла соответствие критериям для включения в исследование. Пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, были разделены на категории билиарного и небилиарного панкреатита. Затем пациентов из каждой категории распределяли случайным образом в соотношении 1:1 с использованием заранее разработанной таблицы блочной рандомизации в группу 1 – PandiCath® + СТ и группу 2 – только СТ. СТ соответствовала рекомендациям Рабочей группы IAP/APA по лечению острого панкреатита от 2013 г. [11]. Дизайн исследования, включение пациентов и процедуры проведения приведены на [рисунке 1](#).

2.2. Участники исследования

2.2.1. Критерии включения

Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 85 лет могли быть включены в исследование в течение 46 часов после госпитализации и менее чем через 94 часа после появления симптомов, при условии, что они подписали ФИС. Они соответствовали критериям острого билиарного или небилиарного панкреатита средней или тяжелой степени согласно классификации Атланта-2012, за исключением случаев, описанных в критериях исключения.

Согласно рекомендациям Рабочей группы IAP/APA по острому панкреатиту 2013 г., критерии диагностики острого панкреатита были основаны на любых двух из трех следующих параметров:

- синдром боли в животе;
- уровень амилазы в сыворотке крови, более чем в 3 раза превышающий верхнюю границу нормы (т. е. > 300 ЕД/л);
- результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости и/или мультidetекторной компьютерной томографии (МКТ), соответствующие критериям ОП.

Поскольку окончательный диагноз тяжелого ОП можно установить только через 48 ч после госпитализации – что выходит за пределы 46-часового окна для проведения рандомизации, разрешенного в исследовании, мы сначала стремились исключить пациентов с легким ОП. Таким образом, диагноз ОП средней или тяжелой степени («не легкого») для включения в исследование устанавливали при наличии любого из следующих состояний:

1. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО), оценка ≥ 2 при наличии местных осложнений (см. пункты 2 и 3 ниже) и/или СПОН, оценка ≥ 2 в соответствии с модифицированной динамической оценкой органной недостаточности (mSOFA), по крайней мере, при

одном обследовании в течение первых 46 часов после госпитализации.

2. Местные осложнения, выявленные при МКТ органов брюшной полости.
3. Признаки ОП средней или тяжелой степени по результатам диагностической лапароскопии (например, внутрибрюшной стеатонекроз, ферментативный перитонит, асептический перипанкреатит, оментобурсит).
4. Оценка индекса степени тяжести по результатам компьютерной томографии (CTSI) ≥ 3 баллов в течение 48 часов после госпитализации.
5. Прикроватный индекс степени тяжести острого панкреатита (BISAP) ≥ 2 баллов в течение 24 часов после госпитализации.
6. Оценка по шкале Рэнсона ≥ 3 баллов в течение 48 часов после госпитализации.
7. Оценка по шкале оценки острых физиологических расстройств и хронических функциональных изменений II (APACHE II) ≥ 8 баллов в течение 48 часов после госпитализации.

2.2.2. Критерии исключения на момент включения

В настоящей работе мы представляем результаты исследования для проверки обоснованности концепции (PoC). По этой причине мы исключили из исследования пациентов с заболеваниями, которые могли бы существенно повлиять на возможность объективной оценки результатов исследования. Перечень критериев исключения, применявшихся при включении пациентов, приведен в файле с дополнительной информацией: [таблица S2](#). В частности, мы стремились исключить пациентов, у которых, по нашему мнению, существует низкая вероятность пользы от использования катетера PandiCath®. Из исследования были исключены пациенты с сопутствующими заболеваниями, которые могли осложнить оценку лечения или причинить вред здоровью. Кроме того, наличие состояний, входящих в понятие первичной клинической конечной точки (ПККТ), кроме наличия СПОН, при включении в исследование считалось критерием исключения.

Катетер PandiCath® может эффективно использоваться даже после выявления аутолитического воспаления поджелудочной железы. Однако более раннее применение до развития необратимых изменений в органах и системе, вероятно, принесет пациентам больше пользы. Поэтому мы ограничили временное окно для проведения рандомизации пациентов и начала лечения с использованием катетера PandiCath® 46 и 48 часами с момента поступления, соответственно, и 94 и 96 часами с момента появления симптомов, соответственно.

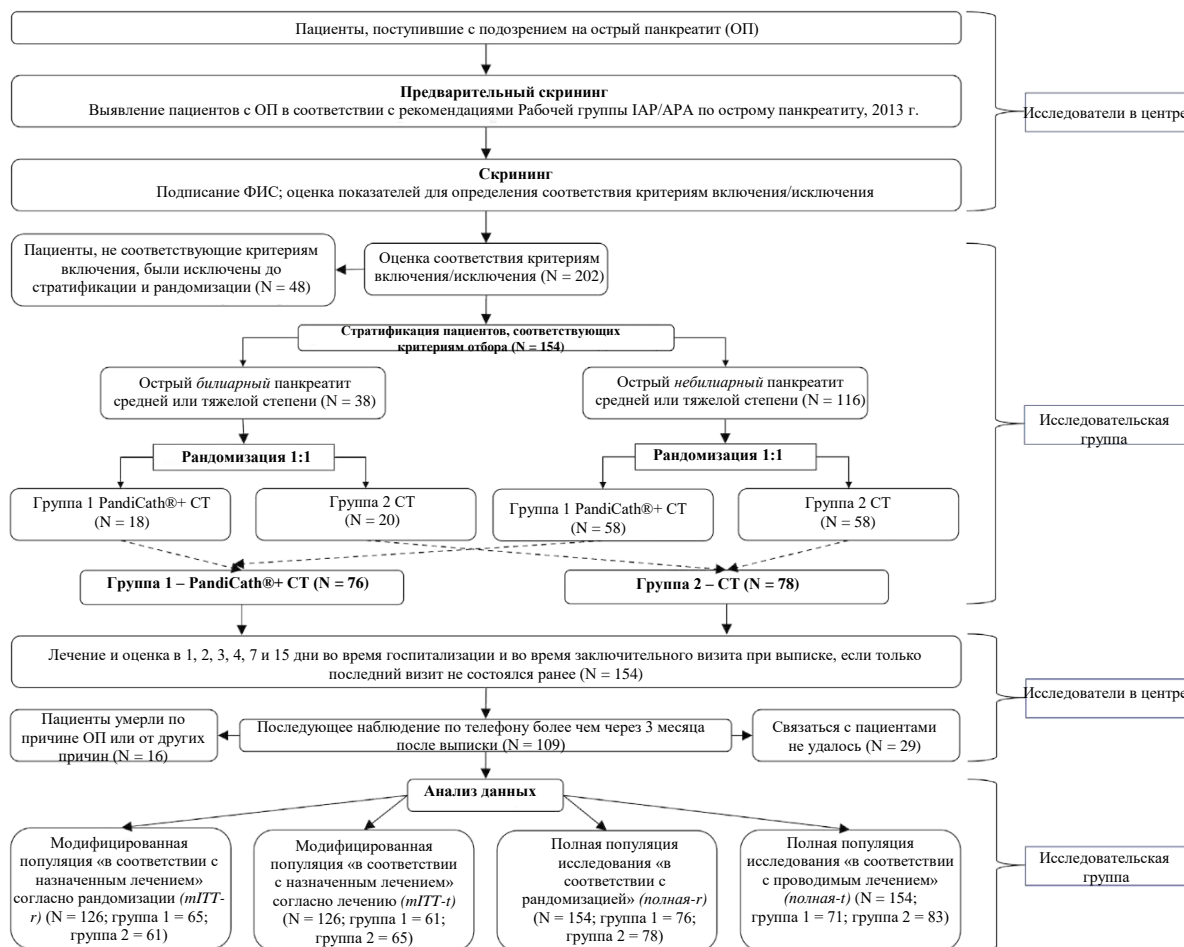


Рисунок 1. Дизайн исследования для проверки обоснованности концепции, включение пациентов и процедуры в рамках проведения исследования

2.2.3. Критерии досрочного вывода из исследования

Исследование проводилось в отделении неотложной помощи и в отделении неотложной хирургии. Для комплексного обследования пациента перед рандомизацией было отведено менее 46 часов. Впоследствии некоторые пациенты, которые продолжали полностью соответствовать критериям включения и исключения, были рандомизированы. Кроме того, во время лечения были случаи отклонения от протокола. Для их рассмотрения в протоколе исследования были сформулированы критерии выбывания из исследования (файл с дополнительной информацией: [таблица S3](#)). Если эти критерии присутствовали, соответствующие пациенты были исключены из анализируемой популяции «по протоколу» (здесь не показана) и модифицированной популяции «в соответствии с назначенным лечением» (mITT). Наиболее распространенным критерием выбывания из исследования было нарушение критериев включения в исследование и исключения из него, которые присутствовали до рандомизации, но не были выявлены во время скрининга. Кроме того, были рассмотрены состояния, которые препятствовали оценке терапевтического эффекта, такие как те, что приводили к развитию явлений, включенных в определение ПККТ, но не связанных с ОП (например,

ятрогенные осложнения). В случае определения критериев выбывания из исследования их последовательно применяли к обеим исследуемым группам с намерением сохранить как можно больше пациентов в анализируемых популяциях.

2.3. Вмешательства

Все включенные в исследование пациенты получали стандартную терапию в соответствии с Рекомендациями Рабочей группы IAP/APA по лечению острого панкреатита 2013 г., включая обезболивание и инфузионную терапию, а также раннее начало энтерального питания. В группе СТ 2 энтеральное питание осуществлялось пероральным, назогастральным или назоеюнальным путями. Пациенты из группы 1 получали селективное энтеральное питание с использованием катетера PandiCath®, при помощи которого также проводили изоляцию и декомпрессию двенадцатиперстной кишки. Катетер PandiCath® устанавливали эндоскопически, с рентгенологическим подтверждением правильного позиционирования. Катетер PandiCath® применяли путем раздувания баллонов и создания постоянного отрицательного давления на период до 48 часов или до восстановления перистальтики кишечника. Считалось, что пациенты получили правильное экспериментальное лечение препаратом с

использованием катетера PandiCath®, если они соответствовали всем указанным критериям:

1. Правильное позиционирование катетера PandiCath® в двенадцатиперстной кишке;
2. Правильное использование оборудования для экспериментального лечения, например, правильное наполнение баллонов ~80 мл воды, декомпрессия двенадцатиперстной кишки с помощью насоса для контролируемого временного отрицательного давления, откалиброванного в диапазоне 60–80 мм рт. ст., свободное прохождение каналов катетера PandiCath® и правильное подключение каналов катетера PandiCath® к оборудованию для отрицательного давления;
3. Продолжительность экспериментального лечения ≥ 6 ч.

2.4. Проведение исследования

Пациенты, включенные в исследование, проходили обследование в 1, 2, 3, 4, 7 и 15 дни во время госпитализации и во время заключительного визита при выписке, если только последний визит не состоялся ранее. Время этих визитов было рассчитано таким образом, чтобы можно было оценить критерии включения и исключения, наличие или развитие ССВО и СПОН, тяжесть ОП, а также наличие инфекционных или других осложнений. Кроме того, по возможности проводилось последующее наблюдение с помощью телефонных контактов более чем через три месяца после выписки пациентов для выявления развития нежелательных явлений и повторных госпитализаций по поводу ОП.

2.5. Показатели исхода

В исследовании использовали комбинированную первичную клиническую конечную точку (ПККТ), определяемую как возникновение в течение периода наблюдения каких-либо отдельных явлений или комбинации явлений, как описано ниже:

1. впервые возникший СПОН через 96 ч после госпитализации и позднее;
2. развитие инфекционных осложнений;
3. образование кишечного или панкреатического свища;
4. кровотечение из сосудов панкреатобилиарной области;
5. развитие абдоминального компартмент-синдрома;
6. развитие механической желтухи;
7. смерть по причине ОП или его осложнений согласно заключению патологоанатома.

Явления, включенные в ПККТ, соответствуют ожидаемым эффектам экспериментального лечения, которое, в частности, направлено на предотвращение прогрессирования ОП и развития связанных с ним осложнений.

2.6. Объем выборки

Исследование проводилось без предварительной

оценки величины эффекта, что делало невозможным достоверный расчет мощности или объема выборки. Однако в соответствии с протоколом предварительно определенный объем выборки составлял приблизительно 150–160 пациентов, и включение в исследование было прекращено после набора 154 пациентов.

2.7. Статистический анализ

В связи с поисковым характером исследования первичный статистический анализ проводился с использованием модифицированной популяции «в соответствии с назначенным лечением» (mITT). Результаты для категориальных данных, таких как ПККТ, были выражены в виде р-значений на основании Z-критерия для долей (Z-критерий), рассчитанных с помощью онлайн-калькулятора (<https://www.socscistatistics.com/tests/ztest/default2.aspx>), относительного риска (ОР) с р-значением и 95 % ДИ, рассчитанными с помощью онлайн-калькулятора (https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php), а также числа пролеченных больных на одного излеченного (NNT) с 95 % ДИ, рассчитанными с помощью онлайн-калькулятора (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/NNT2/>). Непрерывные данные сравнивали статистически с помощью t-критерия Стьюдента. Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

2.8. Анализируемые популяции, используемые в исследовании

2.8.1. Популяция первичного анализа

2.8.1.1. Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» (mITT-r) согласно рандомизации. В популяцию mITT-r были включены все рандомизированные пациенты, которые соответствовали критериям включения в исследование и не соответствовали критериям выбывания из исследования. Пациенты, которые были рандомизированы, но позднее расценены как имеющие нарушение критериев включения или соответствующие критериям выбывания из исследования, были исключены из анализа для обеспечения целостности данных. Распределение по исследуемым группам было проведено путем централизованной рандомизации.

2.8.2. Дополнительные анализируемые популяции

2.8.2.1. Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» проводимому лечению (mITT-t). Популяция mITT-t включала всех пациентов, соответствующих критериям популяции mITT-r. Пациенты, получившие правильное экспериментальное лечение с использованием катетера PandiCath®, были распределены в экспериментальную группу 1, в то время как те, кто не получал правильного экспериментального лечения, были включены в группу СТ 2.

2.8.2.2. Популяция полного исследования согласно рандомизации (полная-r). Полная-r популяция

состояла из всех 154 пациентов, включенных в исследование, в том числе тех, кто нарушил критерии включения и/или соответствовал критериям выбывания из исследования. Пациенты были распределены по исследуемым группам на основании централизованной рандомизации.

2.8.2.3. *Популяция полного исследования согласно лечению (полная-t)*. В полную-t популяцию вошли все включенные пациенты. Пациенты, получавшие правильное экспериментальное лечение с использованием катетера PandiCath®, были распределены в экспериментальную группу 1, в то время как все остальные были распределены в группу СТ 2. Причины перераспределения пациентов в группу 2 подробно описаны в файле с дополнительной информацией: [таблица S4](#).

В [таблице 1](#) представлена разбивка по количеству пациентов, включенных в анализируемые популяции исследования.

3. Результаты

3.1. Популяция первичного анализа

Из 154 пациентов, включенных в исследование, 76 были рандомизированы в группу 1 (PandiCath® + СТ) и 78 – в группу 2 (только СТ). В общей сложности 126 пациентов (81,82 % от числа включенных в исследование) вошли в анализируемую модифицированную популяцию «в соответствии с назначенным лечением» согласно рандомизации (mITT-r), при этом 65 были распределены в группу 1 и 61 – в группу 2 (см. [таблицу 1](#)). Файл с дополнительной информацией: в [таблице S5](#) перечислены 28 пациентов (18,18 % от числа включенных в исследование), исключенных из анализируемой популяции mITT с указанием причин исключения.

3.1.1. Исходные демографические данные и клинические характеристики пациентов

При сравнении исследуемых групп было показано в целом хорошо сбалансированное распределение по всем ключевым демографическим и клиническим характеристикам ([таблица 2А](#)). Примечательно, что в группе 1 наблюдается несколько более высокая распространенность пациентов с ССВО и/или СПОН при поступлении, что свидетельствует о потенциально более тяжелом течении заболевания в этой когорте. Несколько большая доля пациентов из

Таблица 1

Разбивка по количеству пациентов, включенных в анализируемые популяции исследования. Процентом (%) обозначена доля от общего числа участников исследования или числа участников, рандомизированных в исследуемую группу.

Пациенты, рандомизированные в исследование		Всего	Группа 1	Группа 2
		154	76	78
Пациенты, рассматриваемые в соответствии с проводимым лечением		154	71	83
Популяция первичного анализа	Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно рандомизации (mITT-r)	Включено 126 (81,82 %)	65 (85,53 %)	61 (78,21 %)
		Исключено 28 (18,18 %)	11 (14,47 %)	17 (21,79 %)

группы 1 также была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а средний объем инфузионной терапии в данной группе был несколько выше. В целом, пациенты в обеих исследуемых группах получали сопоставимую СТ.

3.1.2. Первичный показатель исхода

Частота возникновения явлений, входящих в состав ПККТ, заметно снизилась – на 15,66 % в группе 1 по сравнению с группой 2 (13,85 % и 29,51 %) ([таблица 3А](#)). Такое различие указывает на статистически значимый эффект, что подтверждается Z-критерием ($P = 0,032$) и относительным риском (OR = 0,469, 95 % ДИ 0,228–0,964, $P = 0,039$). Значение числа пролеченных пациентов на одного излеченного (NNT), равное 6,384 (95 % ДИ 3,349–68,167), указывает на то, что для предотвращения одного нежелательного исхода, описываемого ПККТ, примерно семи пациентам потребовалось бы лечение с использованием катетера PandiCath® в дополнение к СТ по сравнению с только проведением СТ.

3.1.3. Дополнительные показатели исходов

В дополнение к оценке ПККТ, в ходе исследования по отдельности изучали явления, входящие в ее состав, включая частоту развития инфекций и других нежелательных явлений, а также появление *впервые возникшего* СПОН более чем через 96 ч после госпитализации и смертность, связанную с ОП. Со стороны всех этих показателей наблюдалась согласованная закономерность ([таблица 3А](#)), указывающая на то, что различия, наблюдаемые в ПККТ, обусловлены стабильными изменениями в ее компонентах.

При дальнейшем сравнении выявили заметную, хотя и не статистически значимую тенденцию к снижению числа пациентов, нуждающихся в хирургическом или нехирургическом вмешательстве ([таблица 3А](#)), в экспериментальной группе 1 (Z-критерий $P = 0,195$; OR = 0,626, 95 % ДИ 0,305–1,285, $P = 0,203$). Количество вмешательств в группе 1 было в 2,56 раза меньше, чем в группе СТ 2 (16 по сравнению с 41). Эта тенденция была еще более выражена у пациентов, у которых развились инфекционные осложнения. Более того, сложность вмешательств, в которых нуждались пациенты из группы 1, по-видимому, снизилась ([таблица 4](#)).

Пациенты, рандомизированные в исследование			Всего 154	Группа 1 76	Группа 2 78
Дополнительные анализируемые популяции	<i>Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно проводимому лечению (mITT-t)</i>	Включено	126 (81,82 %)	61 (85,92 %)	65 (78,31 %)
		Исключено	28 (18,18 %)	10 (14,08 %)	18 (21,69 %)
	<i>Популяция полного исследования согласно рандомизации (полная-r).</i>	Включено	154 (100 %)	76 (100 %)	78 (100 %)
		<i>Популяция полного исследования согласно лечению (полная-t).</i>	Включено	154 (100 %)	71 (100 %)

Таблица 2

Исходные демографические и клинические характеристики анализируемых популяций. *В – билиарный панкреатит, ** NB – небилиарный панкреатит.

Анализируемая модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением»		А			В		
		<i>Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно рандомизации (mITT-r)</i>		Значение р	<i>Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно проводимому лечению (mITT-t)</i>		Значение р
		Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2	
		65	61		61	65	
Демографические данные и клинические характеристики	Пол	Мужской 63,08 % Женский 36,92 %	Мужской 63,93 % Женский 75,41 %	0,920	Мужской 62,30 % Женский 37,70 %	Мужской 64,62 % Женский 35,38 %	0,787
	Этиология	В* 21,54 % NB** 78,46 %	В 24,59 % NB 75,41 %	0,684	В 21,31 % NB 78,69 %	В 24,62 % NB 75,38 %	0,660
	Средний возраст (годы)	45,82	46,00	0,941	44,38	47,34	0,233
	Средний ИМТ	28,12	29,33	0,245	28,36	29,04	0,515
Исходная тяжесть ОП	СПОН в течение первых 24 часов	27,69 %	21,31 %	0,406	27,87 %	21,54 %	0,410
	ССВО в течение первых 24 часов	78,69 %	66,67 %	0,147	77,97 %	67,86 %	0,222
Стандартная терапия (СТ)	Получавшие лечение в ОРИТ	76,92 %	70,49 %	0,412	78,69 %	69,23 %	0,228
	Неотложная инфузионная терапия	100 %	100 %	Н/П	100 %	100 %	Н/П
	Средний объем инфузионной терапии (л) – первые 48 ч	6,95	6,48	0,342	7,02	6,45	0,236
	Средний объем инфузионной терапии (л) – вторые 48 ч	5,33	5,27	0,903	5,28	5,32	0,940
	Энтеральное питание	100 %	100 %	Н/П	100 %	100 %	Н/П
	НПВП и спазмолитические препараты	100 %	100 %	Н/П	100 %	100 %	Н/П
Анализируемые популяции полного исследования		С			Д		
		<i>Популяция полного исследования согласно рандомизации (полная-r)</i>			<i>Популяция полного исследования согласно лечению (полная-t)</i>		
		Группа 1	Группа 2	Р значение	Группа 1	Группа 2	Р значение
		76	78		71	83	
Демографические данные и клинические характеристики	Пол	Мужской 63,16 % Женский 36,84 %	Мужской 61,54 % Женский 38,46 %	0,836	Мужской 61,97 % Женский 38,03 %	Мужской 62,65 % Женский 37,35 %	0,931
	Этиология	В 23,68 % NB 76,32 %	В 25,64 % NB 74,36 %	0,778	В 22,54 % NB 77,46 %	В 26,51 % NB 73,49 %	0,569
	Средний возраст (годы)	45,86	47,03	0,605	44,28	48,30	0,072
	Средний ИМТ	28,23	28,78	0,545	28,45	28,57	0,895
Исходная тяжесть ОП	СПОН в течение первых 24 часов	31,58 %	24,36 %	0,318	30,99 %	25,30 %	0,433
	ССВО в течение первых 24 часов	76,39 %	64,29 %	0,114	76,81 %	64,38 %	0,105
Стандартная терапия (СТ)	Получавшие лечение в ОРИТ	80,26 %	67,95 %	0,081	81,69 %	67,47 %	0,045
	Неотложная инфузионная терапия	100 %	100 %	Н/П	100 %	100 %	Н/П
	Средний объем инфузионной терапии (л) –	7,24	6,16	0,017	7,30	6,18	0,014

Анализируемая модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением»	А			В		
	Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно рандомизации (mITT-r)			Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно проводимому лечению (mITT-t)		
	Группа 1	Группа 2	Значение Р	Группа 1	Группа 2	Значение Р
первые 48 ч	65	61		61	65	
Средний объем инфузионной терапии (л) – вторые 48 ч	5,49	5,08	0,300	5,50	5,09	0,313
Энтеральное питание	98,68 %	100 %	0,309	98,59 %	100 %	0,278
НПВП и спазмолитические препараты	100 %	100 %	Н/П	100 %	100 %	Н/П

Наконец, среди пациентов, получавших лечение в условиях ОРИТ, в группе 1 средняя длительность пребывания (ДП) в ОРИТ снизилась на 1,79 дня (26,89 %) по сравнению с группой 2 (4,88 дня по сравнению с 6,67 днями). В группе 1 общая ДП была на 4,66 дня (23,93 %) короче, чем в группе 2 (14,82 дня по сравнению с 19,48). Хотя это и не является статистически значимым (P = 0,211 для ДП в ОРИТ; P = 0,106 для общей ДП), потенциально по причине ограниченного объема исследования, эти сокращения все же могут существенно повлиять на расходы и потребление ресурсов, необходимых для лечения пациентов с ОП.

3.2. Дополнительные анализируемые популяции

3.2.1. В модифицированной популяции «в соответствии с назначенным лечением» согласно проводимому лечению (mITT-t) из 126 пациентов, включенных в популяцию первичного анализа

(mITT-r), 61 пациент считался получавшим правильное экспериментальное лечение с использованием катетера PandiCath® согласно определению в разделе 2.3. Они были распределены в экспериментальную группу 1. Впоследствии 65 пациентов, включая четырех, первоначально рандомизированных в группу 1, считались получившими стандартную терапию (СТ) и были распределены в группу 2 (таблица 1). Как и в случае с первичной популяцией mITT-r, в популяции mITT-t показано сбалансированное распределение по основным демографическим и клиническим характеристикам (таблица 2B). В группе 1 наблюдается несколько более высокая распространенность ССВО и/или СПОН, что приводит к большему количеству госпитализаций в ОРИТ и увеличению объема инфузий в течение первых 48 часов. Несмотря на эти различия, обе исследуемые группы получали сопоставимую СТ.

Таблица 3

Краткий обзор статистических сравнений между исследуемыми группами в анализируемых популяциях, рассмотренных в исследовании. Г1 – группа 1, Г2 – группа 2

Анализируемая модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением»	А					В				
	Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно рандомизации (mITT-r)					Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно проводимому лечению (mITT-t)				
	Группа 1	Группа 2	Р	ОР	NNT	Группа 1	Группа 2	Р	ОР	NNT
КОМБИНИРОВАННАЯ ПЕРВИЧНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА (ПККТ)	9	18	0,032	0,469	6,385	7 (11,48 %)	20	0,008	0,373	5,183
	(13,85 %)	(29,51 %)				(30,77 %)				
Явления, включенные в ПККТ										
Инфекционные осложнения	5 (7,69 %)	12 (19,67 %)	0,049	0,391	8,347	3 (4,92 %)	14 (21,54 %)	0,006	0,228	6,017
Инфекционные и/или неинфекционные осложнения	5 (7,69 %)	13 (21,31 %)	0,029	0,361	7,343	3 (4,92 %)	15 (23,08 %)	0,004	0,213	5,507
Впервые возникший СПОН через \geq 96 часов после поступления	3 (4,62 %)	7 (11,48 %)	0,155	0,402	14,577	3 (4,92 %)	7 (10,77 %)	0,225	0,457	17,091
Смертность, связанная с ОП	3 (4,62 %)	5 (8,20 %)	0,410	0,563	27,923	2 (3,28 %)	6 (9,23 %)	0,171	0,355	16,801
Вмешательства										
Вмешательства по поводу осложненных ОП	4 (6,15 %)	12 (19,67 %)	0,023	0,313	7,397	3 (4,92 %)	13 (20,00 %)	0,011	0,246	6,630
Все пациенты, которым были проведены вмешательства	10 (15,38 %)	15 (24,59 %)	0,195	0,626	10,863	9 (14,75 %)	16 (24,62 %)	0,165	0,599	10,141
	Группа 1	Группа 2		Соотношение (Г2/Г1)	Снижение в % (Г1 по сравнению с Г2)	Группа 1	Группа 2		Соотношение (Г2/Г1)	Снижение в % (Г1 по сравнению с Г2)
Число вмешательств у пациентов с осложнениями ОП	8	37	Н/П	4,63	78,38 %	7	38	Н/П	5,43	81,58 %
Общее число вмешательств у всех пациентов	16	41	Н/П	2,56	60,98 %	15	42	Н/П	2,80	64,29 %

Анализируемая модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением»		А					В				
		Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно рандомизации (mITT-r)					Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно проводимому лечению (mITT-t)				
		Группа 1	Группа 2	P	ОР	NNT	Группа 1	Группа 2	P	ОР	NNT
		65	61	значение			61	65	значение		
Длительность пребывания (ДП)	Средняя ДП в ОРИТ у пациентов, получавших лечение в ОРИТ (дни)	4,88	6,67	0,211	1,79	26,89 %	4,88	6,60	0,225	1,73	26,14 %
	Средняя общая ДП (дни)	14,82	19,48	0,106	4,66	23,93 %	14,98	19,03	0,143	4,05	21,27 %
Анализируемые популяции полного исследования		С					D				
		Популяция полного исследования согласно рандомизации (полная-r)					Популяция полного исследования согласно лечению (полная-t)				
		Группа 1	Группа 2	P	ОР	NNT	Группа 1	Группа 2	P	ОР	NNT
		76	78	значение			71	83	значение		
КОМБИНИРОВАННАЯ ПЕРВИЧНАЯ	КЛИНИЧЕСКАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА (ПККТ)	13 (17,11 %)	22 (28,21)	0,100	0,606	9,009	11 (15,49 %)	24 (28,92 %)	0,048	0,536	7,450
	Явления, включенные в ПККТ	Инфекционные осложнения	8 (10,53 %)	15 (19,23 %)	0,130	0,547	6 (8,45 %)	17 (20,48 %)	0,037	0,413	8,312
Вмешательства	Инфекционные и/или неинфекционные осложнения	8 (10,53 %)	16 (20,51 %)	0,088	0,513	10,014	6 (8,45 %)	18 (21,69 %)	0,024	0,390	7,555
	Впервые возникший СПОН через ≥ 96 часов после поступления	4 (5,26 %)	8 (10,26 %)	0,248	0,513	20,027	4 (5,63 %)	8 (9,64 %)	0,355	0,585	24,970
Вмешательства	Смертность, связанная с ОП	6 (7,89 %)	6 (7,69 %)	0,963	1,026	494,000	5 (7,04 %)	7 (8,43 %)	0,748	0,835	71,866
	Вмешательства по поводу осложнений ОП	5 (6,58 %)	14 (17,95 %)	0,032	0,367	8,795	4 (5,63 %)	15 (18,07 %)	0,019	0,312	8,040
Вмешательства	Все пациенты, которым были проведены вмешательства	13 (17,11 %)	17 (21,79 %)	0,463	0,785	21,324	11 (15,49 %)	19 (22,89 %)	0,248	0,677	13,516
		Группа 1	Группа 2		Соотношение (Г2/Г1)	Снижение в % (Г1 по сравнению с Г2)	Группа 1	Группа 2		Соотношение (Г2/Г1)	Снижение в % (Г1 по сравнению с Г2)
Длительность пребывания (ДП)	Число вмешательств у пациентов с осложнениями ОП	9	39	Н/П	4,33	76,92 %	8	40	Н/П	5,00	80,00 %
	Общее число вмешательств у всех пациентов	20	43	Н/П	2,15	53,49 %	18	45	Н/П	2,50	60,00 %
Длительность пребывания (ДП)	Средняя ДП в ОРИТ у пациентов, получавших лечение в ОРИТ (дни)	5,00	6,15	0,342	1,15	18,71 %	5,05	6,04	0,412	0,98	16,30 %
	Средняя общая ДП (дни)	14,17	18,40	0,071	4,23	22,97 %	14,34	18,00	0,105	3,66	20,34 %

По данным оценки ПККТ в популяции *mITT-t* наблюдается весьма значительная польза, связанная с экспериментальным лечением (*Z*-критерий $P = 0,008$; $OR = 0,373$, 95 % ДИ 0,170–0,819, $P = 0,014$). Данный вывод подтверждается значением $NNT 5,183$ (95 % ДИ 3,024–18,134). Также наблюдались стабильные тенденции по отдельным явлениям, составляющим ПККТ, числу пациентов, нуждающихся в хирургическом или нехирургическом вмешательстве, количеству выполненных вмешательств, ДП в ОРИТ и общей ДП (таблица 3В).

3.2.2. В популяцию полного исследования согласно рандомизации (полная-r) вошли все включенные пациенты независимо от соответствия критериям включения, исключения или выбывания из исследования, и независимо от того, получали ли

они правильное экспериментальное лечение. Этот подход полностью соответствует принципу анализа «в соответствии с назначенным лечением», но представляет собой наиболее консервативный вариант анализа. В *полной-r*-популяции не наблюдалось никаких значимых систематических ошибок клинических и демографических переменных (таблица 2С). Как и в других проанализированных группах населения, в группе 1 наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с СПОН и, особенно, ССВО при поступлении. Это наблюдение согласуется с увеличением числа пациентов в группе 1, поступивших в ОРИТ и получавших больший объем инфузионной терапии в течение первых 48 ч. Все пациенты, за исключением одного, с фульминантным течением ОП, получали энтеральное питание.

Таблица 4

Сравнение вмешательств, выполненных пациентам в анализируемых популяциях, рассмотренных в исследовании

Анализируемые популяции исследования		А		В		С		D	
		Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно рандомизации (mITT-r)		Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно проводимому лечению (mITT-t)		Популяция полного исследования согласно рандомизации (полная-r)		Популяция полного исследования согласно лечению (полная-t)	
Исследуемая группа		Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Число пациентов, которым было проведено вмешательство		10	15	9	16	13	17	11	19
Общее число вмешательств у всех пациентов		16	41	15	42	20	43	18	45
Тип вмешательства	Недиагностическая лапароскопическая ревизия и дренирование брюшной полости	1	5	1	5	1	5	1	5
	Недиагностическое дренирование брюшной полости под контролем ультразвукового исследования	2	0	1	1	2	0	1	1
	Дренирование забрюшинного пространства/ перипанкреатического абсцесса под контролем ультразвукового исследования	11	19	11	19	13	21	13	21
	Лапаротомия, лапаростомия, некрэктомия поджелудочной железы	2	16	2	16	2	16	2	16
	Дренирование желчевыводящих путей/ желчного пузыря	0	1	0	1	0	1	0	1
	ЭРХПГ	0	0	0	0	2	0	1	1

Эффект экспериментального лечения в *полной-r*-популяции, выраженный в виде ПККТ, является заметным, но не достигает предварительно определенного порогового значения статистической значимости для исследования (Z-критерий $P = 0,100$, $OR = 0,606$, 95 % ДИ 0,330–1,115, $P = 0,107$; $NNT = 9,009$). Однако это согласуется с другими показателями исхода, за исключением смертности, связанной с ОП, в отношении которой не наблюдается различий между исследуемыми группами (таблица 3С). Интересно, что снижение общей ДП в группе 1 примерно на 23 % по сравнению с группой 2 в этой исследуемой популяции приближается к предварительно определенному пороговому значению статистической значимости ($P = 0,071$).

3.2.3. В анализируемой популяции *полного исследования согласно лечению (полная-t)* 71 пациент оставался в экспериментальной группе 1 и получал правильное экспериментальное лечение. Пять пациентов, рандомизированных в группу 1, были перераспределены в группу СТ 2, включавшую 83 пациента. В этой популяции группы были сбалансированы по полу, ИМТ и этиологии ОП (таблица 2D). Однако оказалось, что возраст пациентов в группе 1 был заметно смещен в сторону более молодых лиц ($P = 0,072$). Также в группе 1 наблюдается более высокая распространенность пациентов с СПОН и, особенно, с ССВО при поступлении. Это выражается в большем числе

госпитализаций в ОРИТ в группе 1 и значительно большем объеме инфузий, проводимых в течение первых 48 часов.

В популяции *полного t* анализа, в группе экспериментального лечения 1 наблюдалось статистически более выраженное улучшение со стороны ПККТ (Z-критерий $P = 0,048$; $OR = 0,536$, 95 % ДИ 0,283–1,016, $P = 0,055$; $NNT = 6,450$, 95 % ДИ 3,801–185,338) и частоты встречаемости инфекционных и неинфекционных осложнений. В группе 1 также наблюдалось снижение частоты развития впервые возникшего СПОН, частоты и количества хирургических вмешательств, смертности, связанной с ОП, и ДП (таблица 3D).

4. Обсуждение

Сложная патофизиология ОП подчеркивает важность комплексного подхода к лечению. В действующих клинических руководствах рекомендовано использовать комплексную стратегию, в рамках которой особое внимание уделяется интенсивной терапии и раннему началу энтерального питания [29]. Сочетание этих мер с защитой двенадцатиперстной кишки от попадания желудочного и кишечного содержимого, активной декомпрессией двенадцатиперстной кишки и дренированием желудочного и кишечного содержимого может привести к еще большему улучшению исходов лечения. В отличие от других инструментов и клинических подходов, при

использовании катетера PandiCath® можно достичь всех этих эффектов одновременно.

В настоящем проспективном рандомизированном клиническом исследовании мы изучали, может ли применение изделия PandiCath® улучшить исходы лечения пациентов с ОП средней или тяжелой степени. Сфокусировавшись на этой популяции пациентов, мы смогли выявить значительные медицинские потребности и повысить вероятность выявления эффекта в ходе менее масштабного исследования PoC. Наша цель заключалась в исключении пациентов с легким ОП, используя параметры, рекомендованные в международных рекомендациях, которые могли быть оценены в пределах сроков включения в исследование. Высокая доля участников исследования, госпитализированных в ОРИТ, и значительная общая ДП (средняя ДП в группе первичного анализа составила 14,82 дня для группы 1 и 19,48 дня для группы 2) указывают на эффективность использования такого подхода. Сроки включения в исследование были установлены с целью раннего начала лечения с использованием катетера PandiCath®, в частности, менее чем через 48 часов после поступления и менее чем через 96 часов после появления симптомов, что соответствует стандартной клинической практике для пациентов с ОП. Кроме того, цель исследования заключалась в оценке эффективности разработанного нами метода лечения у пациентов, которые, как считается, с большей вероятностью получают пользу, исключив при этом тех, кто не подходит для лечения с использованием катетера PandiCath®. Это также было сделано для того, чтобы исключить случаи, когда может быть затруднительно правильно интерпретировать эффект вмешательства.

Комбинированная первичная клиническая конечная точка (ПККТ), используемая в качестве основного критерия исхода в исследовании, охватывает критические нежелательные явления, необходимые для развития ОП, на предотвращение развития которых направлено экспериментальное лечение. Кроме того, мы представляем данные по

отдельным компонентам ПККТ. Хотя эти компоненты взаимосвязаны и влияют на общую ПККТ, с их помощью можно оценить стабильность терапевтических эффектов. Наконец, мы оценили влияние на потребление ресурсов для лечения пациентов, включая частоту хирургических и нехирургических вмешательств, число вмешательств и ДП, что позволило получить более полное представление о полезности экспериментального вмешательства. Отсутствие информации об отдаленных исходах, исходах, сообщенных пациентами, а также о комплексных экономических оценках признается потенциальным недостатком исследования и будет изучено при проведении последующих исследований. Однако мы считаем, что особая ориентированность на ранние исходы, такие как инфекционные осложнения и СПОН, является актуальной и оправданной, учитывая цели исследования PoC. Эти исходы являются важнейшими факторами, играющими важную роль в заболеваемости и смертности при ОП, что делает их ключевыми конечными точками для первоначальной оценки эффективности лечения.

При проведении нами комплексного анализа терапевтических эффектов катетера PandiCath® в различных популяциях учитывались характеристики пациентов и соблюдение требований протокола. Несмотря на их взаимозависимость, эти анализы повышают достоверность наших выводов и дают ценную информацию для последующих исследований. В первичную анализируемую популяцию, модифицированную популяцию «в соответствии с назначенным лечением» согласно рандомизации (mITT-r), вошли все соответствующие критериям отбора для участия в исследовании пациенты, распределение которых по группам исследования было выполнено путем централизованной рандомизации. Однако были сделаны исключения для случаев, непригодных для экспериментального лечения, или в тех случаях, когда оценка эффективности лечения была затруднена по причине наличия серьезных влияющих на анализ факторов.

Таблица 5

Изменение распространенности СПОН в период между поступлением и более чем через 96 часов после поступления

Анализируемые популяции	Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно рандомизации (mITT-r)			Модифицированная популяция «в соответствии с назначенным лечением» согласно проводимому лечению (mITT-t)			Популяция полного исследования согласно рандомизации (полная-r)			Популяция полного исследования согласно лечению (полная-t)		
	СПОН при поступлении	СПОН через ≥ 96 ч после поступления	% Изменение	СПОН при поступлении	СПОН через ≥ 96 ч после поступления	% Изменение	СПОН через ≥ 96 ч после поступления	СПОН через ≥ 96 ч после поступления	% Изменение	СПОН при поступлении	СПОН через ≥ 96 ч после поступления	% Изменение
Группа 1	27,69 %	18,46 %	-9,23 %	27,87 %	18,03 %	-9,84 %	31,58 %	22,37 %	-9,21 %	30,99 %	22,54 %	-8,45 %
Группа 2	21,31 %	27,87 %	6,56 %	21,54 %	27,69 %	6,15 %	24,36 %	28,21 %	3,85 %	25,30 %	27,71 %	2,41 %

Исключения были применены в равной степени к обоим исследуемым группам, в результате чего из анализа mITT было исключено больше пациентов из группы СТ 2, чем из группы 1. Статистически значимый терапевтический эффект, опосредованный

PandiCath®, по результатам оценки ПККТ, и относительно низкий уровень NNT (таблица 3А) в данной популяции свидетельствуют о потенциальной клинической пользе добавления PandiCath® к схеме терапии. Однако широкий

доверительный интервал NNT указывает на неопределенность в оценке, подчеркивая необходимость проведения дальнейших исследований для подтверждения полученных результатов. Анализ *модифицированной популяции пациентов «в соответствии с назначенным лечением» согласно проводимому лечению (mITT-t)* позволяет нам более точно оценить эффективность экспериментального лечения у пациентов, которые получали его в соответствии с назначением. В рамках данной анализируемой популяции последствия использования катетера PandiCath® проявляются более выражено, о чем свидетельствует высокая частота достижения ПККТ (Z-критерий $P = 0,008$, [таблица 3В](#)).

Мы верим в убедительное обоснование для отклонения от традиционного принципа анализа «в соответствии с назначенным лечением» в исследовании PoC. Однако важно понимать, что даже при полной прозрачности это отклонение может привести определенную степень субъективности и появление потенциальных систематических ошибок, что может повлиять на достоверность исследования и сделанные на основании его результатов выводы. Для рассмотрения данного вопроса, мы провели *полный анализ результатов исследования*, охватывающий всех включенных в него пациентов, в том числе тех, у кого изначально не было запланировано лечение с использованием катетера PandiCath®. При проведении такого анализа с учетом фактического лечения, полученного пациентами (*полная популяция исследования в соответствии с проведенным лечением*), в группе 1, в которой использовали катетер PandiCath®, еще отмечается статистически значимое улучшение с точки зрения ПККТ и частоты встречаемости инфекционных осложнений ([таблица 3D](#)). Интересно, что перераспределение пациентов из группы 1, которые получали лечение с применением катетера PandiCath® позднее, чем предписано протоколом (> 96 ч после появления симптомов), в группу СТ 2, наряду с теми, кто не получал надлежащего экспериментального лечения (как определено в разделе [2.3](#)), приводит к заметному увеличению статистической значимости для ПККТ (см. файл с дополнительной информацией: [Таблица S6](#)). Это может свидетельствовать о том, что использование катетера PandiCath® на более ранних стадиях с большей вероятностью принесет пользу.

Наконец, мы провели экспериментальное исследование в стрессовых условиях за счет выполнения анализа в *популяции полного исследования согласно рандомизации (полная-r)*, который полностью соответствует принципу «в соответствии с назначенным лечением», но потенциально представляет собой наиболее консервативный сценарий, поскольку включает всех участников в соответствии с назначенным согласно рандомизации лечением, независимо от фактически проведенного лечения или соблюдения протокола. Хотя ни ПККТ, ни другие показатели исходов не достигли предварительно определенной

статистической значимости (Z-критерий $P = 0,100$ для ПККТ), в большинстве случаев наблюдалась стабильная положительная тенденция ([таблица 3С](#)), что согласуется с наблюдениями в других анализируемых популяциях. Между группами не наблюдалось различий в показателях смертности, связанной с ОП. Примечательно, что среди шести случаев смерти, связанной с ОП, в группе 1, одна была связана с фульминантным течением ОП, при котором пользы от использования катетера PandiCath® не ожидалось. Еще в трех случаях на момент включения у пациентов наблюдались инфекционные осложнения и/или они не получали соответствующего экспериментального лечения с использованием катетера PandiCath®. Это подчеркивает важность учета индивидуальных особенностей пациента и характера его заболевания при интерпретации результатов исследования.

Перед статистическим анализом терапевтического эффекта мы оценили исходные характеристики исследуемых групп, чтобы выявить возможные систематические ошибки. Во всех исследуемых группах ключевые клинические и демографические переменные были хорошо сбалансированы, что сводило к минимуму вероятность влияния на наблюдаемые терапевтические эффекты и свидетельствовало о том, что процесс рандомизации был объективным.

Другим важным оцениваемым параметром была исходная степень ОП во всех исследуемых группах. Интересно, что во всех проанализированных популяциях более высокая распространенность пациентов с СПОН и ССВО на момент включения наблюдалась в группе 1, что указывает на потенциально более тяжелое течение заболевания в этой группе. Вероятно, это объясняет, почему пациенты в группе 1 изначально получали более интенсивное лечение: было больше пациентов, госпитализированных в ОРИТ, и в первые 48 часов пациентам была проведена инфузионная терапия в большем объеме. Однако, несмотря на то, что в ОРИТ находилось больше пациентов из группы 1, ДП у них была короче во всех исследуемых популяциях ([таблица 3А–D](#)). Кроме того, несмотря на выявление СПОН у большего числа пациентов в группе 1 при поступлении, через 96 часов лечения ситуация изменилась на противоположную ([таблица 5](#)), поскольку у меньшего числа пациентов в этой группе развился *впервые возникший* СПОН. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении ССВО.

В целом, пациенты в обеих исследуемых группах получали сопоставимую СТ. Частота возникновения инфекционных осложнений и относительно низкая смертность в группе СТ 2 согласуются с опубликованными наблюдениями [[8](#), [9](#), [28](#)], что свидетельствует о высоком качестве полученной пациентами медицинской помощи. Кроме того, многоцентровый характер исследования, проведенного в обычных городских больницах, подтверждает потенциальную обобщаемость полученных результатов и простоту внедрения

катетера PandiCath® в повседневную клиническую практику.

Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности катетера PandiCath® в сочетании со стандартной терапией для лечения «нелегкого» ОП. Несмотря на то, что в исследовании была показана потенциальная эффективность, особенно в снижении частоты инфекционных осложнений, у катетера PandiCath® также был отмечен обнадеживающий профиль безопасности. Было зарегистрировано два серьезных нежелательных явления, связанных с изделием: аллергическая реакция на силикон и повреждение кардии из-за самостоятельного удаления катетера пациентом, находящимся в состоянии делирия. Оба явления были незамедлительно купированы и не привели к серьезным или долговременным последствиям для пациентов. Кроме того, девять из 74 пациентов (12 %), которым было установлено изделие PandiCath®, сообщили о дискомфорте, который в трех случаях привел к удалению изделия по причине жалоб пациента. Эти наблюдения согласуются с ранее опубликованными исследованиями, в которых предполагалось, что примерно 10–30 % пациентов с установленными катетерами для энтерального питания могут жаловаться на некоторый дискомфорт [30, 31].

Это исследование представляет собой первую систематическую попытку оценить потенциал вариантов лечения, предоставляемых за счет использования катетера PandiCath®, для улучшения исходов лечения у пациентов с ОП. В данном исследовании RoC были наблюдались убедительные положительная динамика. В частности, потенциальное восстановление определенных нарушенных при ОП физиологических функций с помощью катетера PandiCath®, по-видимому, положительно влияет на частоту возникновения серьезных нежелательных явлений, играющих важную роль в заболеваемости и смертности при данном заболевании, а также в потреблении ресурсов, необходимых для лечения пациентов. Результаты данного исследования могут послужить основанием для проведения надлежащим образом рассчитанных и более тщательно подготовленных клинических исследований для оценки эффективности и безопасности катетера PandiCath®, а также для изучения стратегий его дальнейшего совершенствования. Изучение механизмов, лежащих в основе пользы от использования катетера PandiCath®, может оптимизировать его терапевтическое применение, и этим направлением следует активно заниматься.

Заявление об авторстве

Эта рукопись была прочитана и утверждена всеми авторами; установленные требования к авторству были соблюдены.

Заявление о конфликтах интересов

Кунда Р. получил выплаты от компании ПАНДИКА ЛТД за консультационные услуги.

Благодарности

Авторы выражают свою благодарность Marco Bruno и Peter Hegyi за их конструктивную и полезную критику в отношении дизайна исследования. Особая благодарность James Waxbaum, Joe Elmunzer и Chris Forsmark за их содержательные обсуждения и анализ результатов исследования. Мы выражаем особую благодарность Fred S. Gorelick за его неизменную поддержку, поощрение, тщательный анализ результатов исследования и неоценимую помощь в подготовке рукописи.

Приложение А, Дополнительные данные

Дополнительные данные к этой статье доступны в сети Интернет по адресу: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2024.09.013>.

Список литературы

- [1] Xiao AY, Tan ML, Wu LM, 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(1): 45-55. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8).
- [2] Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology* 2019;156(1):254-272.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>.
- [3] Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2021. *Gastroenterology* 2022;162(2):621-44. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.017>.
- [4] van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011;141(4):1254-63. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.073>.
- [5] Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, et al. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 2019;156(4): 1027-1040.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.031>.
- [6] Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut* 2019;68(6):1044-51. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314657>.
- [7] Li CL, Jiang M, Pan CQ, Li J, Xu LG. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990-2019. *BMC Gastroenterol* 2021;21(1):332. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01906-2>. Published 2021 Aug 25.
- [8] Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014;371(21): 1983-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404393>.
- [9] Marta K, Szabo AN, Pecsí D, et al. High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial. *BMJ Open* 2017;7(9):e015874. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015874>. Published 2017 Sep. 14.

- [10] Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13(4 Suppl 2):e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
- [11] Criddle DN, Tepikin AV. In: Gorelick FS, Williams JA, editors. *Bioenergetics of Pancreatology xxx (xxxx) xxx the exocrine pancreas. Physiology and pathophysiology. The Pancreas: biology and physiology. USA: Michigan Publishing; 2021. p. 34-50.*
- [12] Gukovskaya AS, Mouria M, Gukovsky I, et al. Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats. *Gastroenterology* 2002;122(1):106-18. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.30302>.
- [13] Kui B, Balla Z, Vegh E, et al. Recent advances in the investigation of pancreatic inflammation induced by large doses of basic amino acids in rodents. *Lab Invest* 2014;94:138-49. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.143>.
- [14] Saloman JL, Albers KM, Davis BM. The role of neurogenic inflammation in pancreatitis. In: Beger HG, Warshaw AL, et al., editors. *Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery 2018:173-7. Wiley Blackwell. UK Ch.17.*
- [15] Swain SM, Romac JM, Shahid RA, et al. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation. *J Clin Invest* 2020;130(5):2527-41. <https://doi.org/10.1172/JCI134111>.
- [16] Thrower E, Husain S, Gorelick F. Molecular basis for pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(5):580-5. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32830b10e6>.
- [17] Perides G, Laukkarinen JM, Vassileva G, Steer ML. Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G-protein-coupled cell surface bile acid receptor Gpbar1. *Gastroenterology* 2010;138(2):715-25. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.10.052>.
- [18] Hegyi P, Pandol S, Venglovecz V, Rakonczay Jr Z. The acinar-ductal tango in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut* 2011;60(4):544-52. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.218461>.
- [19] Barreto SG, Habtezion A, Gukovskaya A, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut* 2021;70(1):194-203. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322163>.
- [20] Dervenis C, Smailis D, Hatzitheoklitos E. Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10(6): 415-8. <https://doi.org/10.1007/s00534-002-0727-5>.
- [21] Nieuwenhuijs VB, Verheem A, van Duijvenbode-Beumer H, et al. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1998;228(2): 188-93. <https://doi.org/10.1097/0000658-199808000-00007>.
- [22] Van Felius ID, Akkermans LM, Bosscha K, et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neuro Gastroenterol Motil* 2003;15(3):267-76. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2003.00410.x>.
- [23] Fritz S, Hackert T, Hartwig W, et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 2010;200(1):111-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.08.019>.
- [24] Alverdy JC, Chang EB. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. *J Leukoc Biol* 2008;83(3):461-6. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607372>.
- [25] Petrov MS, Pylypchuk RD, Emelyanov NV. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(6):704-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03786.x>.
- [26] Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004;328(7453):1407. <https://doi.org/10.1136/bmj.38118.593900.55>.
- [27] Kashintsev AA, Vyu Proutski, Anisimov SV, Granstrem OK. Catheter and method for isolating a region in a hollow organ of a mammal, and system based on the catheter, and use of the catheter. 2021. WO/2021/137739.
- [28] Kashintsev AA, Anisimov SV, Nadeeva A, Proutski V. Early selective enteral feeding in treatment of acute pancreatitis: a case report. *World J Clin Cases* 2024;12(3):637-42. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i3.637>.
- [29] Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2018;154(4):1096-101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>.
- [30] Stengel CG, Chien RLS. Enteral feeding tubes: a review of the complications and discomfort associated with their use. *Gastroenterol Nurs* 2018;41(5): 421-8. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000325>.
- [31] Gilmore RP, Coleman JB. Patient discomfort and complications related to enteral feeding tubes: an observational study. *Nutrition* 2016;32(12): 1295-301. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.010>.