

Предварительные результаты включения меглюмина натрия сукцината в лечение пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени

А. Л. Коваленко^{1*}, Д. М. Ризаханов², С. А. Парфенов³,
А. Ю. Яковлев⁴, И. С. Симутис⁵, С. В. Бобовник⁶, Э. П. Сорокин⁷,
А. В. Плехов⁸, В. С. Афончиков⁹, К. М. Лебединский^{10, 11}

¹ Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства,
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

² Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»,
Россия, 192102, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А

³ Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства
и государственной службы при Президенте Российской Федерации,
Россия, 199178, Санкт-Петербург, Средний проспект В. О., д. 57/43

⁴ Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко,
Россия, Нижегородская область, 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

⁵ Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России,
Россия, 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

⁶ Северный государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 163000, Архангельск, Архангельская обл., просп. Троицкий, д. 51

⁷ Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России,
Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

⁸ Кировский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

⁹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А

¹⁰ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

¹¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Preliminary Results of Adding Meglumine Sodium Succinate to the Treatment of Patients with Moderate to Severe Acute Pancreatitis

Alexey L. Kovalenko^{1*}, Danial M. Rizakhanov², Sergey A. Parfenov³,
Alexey Yu. Yakovlev⁴, Ionas S. Simutis⁵, Sergey V. Bobovnik⁶, Eduard P. Sorokin⁷,
Alexander V. Plekhov⁸, Vyacheslav S. Afonchikov⁹, Konstantin M. Lebedinsky^{10, 11}

¹ Institute for Toxicology, Federal Medical and Biological Agency,
1 Bekhtereva Str., 192019 St. Petersburg, Russia

² POLYSAN Scientific and Technological Pharmaceutical Company,
72 Salova Str., build. 2 A, 192102 St. Petersburg, Russia

³ North-West Institute for Management, Presidential Academy of National Economy and Public Administration
57/43 Sredny pr. V. O., 199178 St. Petersburg, Russia

⁴ N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital,
190 Rodionov Str., 603126 Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod region, Russia,

⁵ Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia,
10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia

⁶ Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia,
51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Arkhangelsk Oblast, Russia

⁷ Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia,
281 Kommunarov Str., 426034 Izhevsk, Russia

⁸ Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia,
112 K. Marx Str., 610998 Kirov, Russia.

⁹ I. I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute for Emergency Medicine,
3 A, Budaepshetskaya Str, 192242 St. Petersburg, Russia

¹⁰ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University,
41 Kirochnaya Str., 191015 St. Petersburg, Russia

¹¹ Federal Research and Clinical Center for Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Адрес для корреспонденции:

Алексей Леонидович Коваленко*
E-mail: alleokov@mail.ru

Correspondence to:

Alexey L. Kovalenko*
E-mail: alleokov@mail.ru

Для цитирования: А. Л. Коваленко, Д. М. Ризаханов, С. А. Парфенов, А. Ю. Яковлев, И. С. Симутис, С. В. Бобовник, Э. П. Сорокин, А. В. Плехов, В. С. Афончиков, К. М. Лебединский. Предварительные результаты включения меглюмина натрия сукцината в лечение пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 46–56. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-0-1> [На русск. и англ.]

For citation: Alexey L. Kovalenko, Danial M. Rizakhanov, Sergey A. Parfenov, Alexey Yu. Yakovlev, Ionas S. Simutis, Sergey V. Bobovnik, Eduard P. Sorokin, Alexander V. Plekhov, Vyacheslav S. Afonchikov, Konstantin M. Lebedinsky. Preliminary Results of Adding Meglumine Sodium Succinate to the Treatment of Patients with Moderate to Severe Acute Pancreatitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (1): 46–56. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-0-1> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель. На основе анализа индивидуальных исходов заболевания выявить критерии включения/не-включения пациентов для последующего проведения рандомизированного клинического исследования эффективности меглюмина натрия сукцината у больных с острым панкреатитом.

Материал и методы. Провели анализ эффективности лечения 100 пациентов в возрасте 23–65 лет с острым панкреатитом среднетяжелого и тяжелого течения, получавших меглюмина натрия сукцинат в составе инфузий внутривенно капельно в средней суточной дозе 10 мл/кг продолжительностью до 11 дней. Сбор данных проводили десять медицинских центров в рамках наблюдательной программы по протоколу, одобренному Комитетом по рекомендациям и организации исследований Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и локальными этическими комитетами учреждений. Лечение проводили в соответствии с национальными и международными стандартами. С учетом исхода заболевания больных разделили на две группы: группа 1 ($n=81$) — выжили, группа 2 ($n=19$) — летальный исход. Проанализировали демографическую характеристику групп, анамнез жизни, болезни, данные объективного осмотра, стандартных лабораторных и инструментальных исследований. Полученные результаты статистически обработали.

Результаты и обсуждение. Выделили ряд факторов при госпитализации и/или при переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которые могут быть предикторами неблагоприятного исхода и в разной степени влиять на риск смерти пациентов, получавших при данном заболевании инфузию и изучаемый препарат. К факторам высокого риска отнесли наличие сопора, содержание тромбоцитов ниже $248,5 \times 10^9/\text{л}$, Base Excess менее $-2,9$ ммоль/л, содержание мочевины выше $11,85$ ммоль/л. К факторам риска отнесли температуру тела ниже $37,1^\circ\text{C}$, содержание в плазме креатинина выше 237 мкмоль/л и глюкозы — выше $9,45$ ммоль/л. К вероятным факторам риска отнесли мраморность кожных покровов и содержание ионизированного кальция в плазме крови ниже $1,13$ ммоль/л.

Заключение. Получили предварительные данные для формирования критериев включения/не-включения рандомизированного контрольно-сравнительного клинического исследования эффективности меглюмина натрия сукцината у больных острым панкреатитом.

Ключевые слова: доказательная медицина; рандомизированные клинические исследования; острый панкреатит; интенсивная терапия; Реамберин; меглюмина натрия сукцинат

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в проведении данного исследования.

Благодарность. Работа выполнена при спонсорской поддержке ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (Россия, г. Санкт-Петербург), заключающейся в безвозмездном пожертвовании препарата Реамберин для целей исследования.

Summary

Objective: to develop criteria of inclusion/noninclusion of patients for further randomized clinical trial of meglumine sodium succinate in patients with acute pancreatitis based on analysis of individual outcomes.

Material and methods. The efficacy of treatment of patients with moderate-to-severe and severe acute pancreatitis ($n=100$, 23–65 years old) with meglumine sodium succinate (intravenous drip infusions, 10 ml/kg daily, for 11 days) was assessed. Data were collected by 10 medical centers as a part of an observational program developed in accordance with the requirements of the Guidelines and Clinical Trial Committee of the All-Russia Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists» (FAR) and approved by local ethical committees of the institutions. Treatment was prescribed in accordance with national and international standards. The patients were divided into two groups based on the outcome: group 1 ($n=81$) included patients who survived, while the patients of group 2 ($n=19$) died. We analyzed demographic characteristics of the groups, life and illness history, physical examination, routine laboratory and instrumental investigation data. The obtained results were statistically analyzed.

Results. We identified several factors occurring during hospitalization and/or transfer to intensive care unit (ICU), which could be predictors of adverse outcome and had varying impact on the risk of death in patients treated with the study drug. High-risk factors included stupor, platelet count below $248.5 \times 10^9/\text{l}$, base excess (BE) less than -2.9 mmol/l, and urea above 11.85 mmol/l. Risk factors included body temperature below 37.1°C , plasma creatinine above 237 $\mu\text{mol/l}$, and glucose above 9.45 mmol/l. Mottled skin and plasma ionized calcium levels below 1.13 mmol/l were considered probable risk factors.

Conclusion. Determined prognostically significant predictors of adverse outcome in patients with acute pancreatitis receiving Reamberin should be considered when selecting inclusion/exclusion criteria for the randomized controlled comparative clinical study of the efficacy of meglumine sodium succinate in patients with acute pancreatitis.

Keywords: *evidence-based medicine; randomized clinical trials; acute pancreatitis; intensive care; Reamberin; meglumine sodium succinate*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest or competing financial interests.

Acknowledgements. The research was carried out with the support of OOO NTFF POLYSAN (Russia, St. Petersburg) which donated the Reamberin medication for the study.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-1-0-1

Введение

«Золотым стандартом» изучения эффективности различных лечебно-диагностических тактик сегодня считают рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Однако этот способ выявления причинно-следственных связей между диагностикой, лечением и исходом заболевания не лишен недостатков. Основным противоречием РКИ можно считать селекцию выборки пациентов: в исследование включаются далеко не все пациенты с данным заболеванием, а лишь те, кто соответствует жестким критериям включения и исключения, разработанным, нередко, в интересах проверяемой гипотезы. Когорта пациентов ограничивается возрастными рамками, степенью тяжести основного заболевания и сопутствующей патологией и многими другими факторами. В итоге эффективность препарата или метода лечения доказывается или опровергается на пациентах, составляющих малую долю генеральной совокупности, что, в свою очередь, ставит под сомнение правомерность экстраполяции результатов РКИ на широкую популяцию больных [1]. Вероятно, по этой причине, средства и методы, действенность которых у конкретных пациентов многократно испытана личным опытом врачей, нередко не подтверждают свою эффективность по результатам РКИ и мета-анализов, оказываясь вне рамок научно-доказательной медицины [2]. Иначе говоря, экстраполяция результатов, полученных в соответствии с канонами научно-доказательной медицины, на повседневную практику, нередко демонстрирует их невысокую воспроизводимость в клинике – и наоборот. Это закономерно приводит к тому, что один из лидеров мировой медицины критических состояний Jean-Louis Vincent (2010) призывает: «Мы должны отказаться от РКИ в отделениях интенсивной терапии!» [3], а кризис движения научно-доказательной медицины констатирует одна из виднейших его адептов Patricia M. Greenhalgh (2014) [4].

Разрыв между строгой доказательностью и повседневной медицинской практикой, на

Introduction

The «gold standard» for efficacy assessment of various treatment and diagnostic tools is now considered to be randomized controlled trials (RCTs). However, this way of identifying cause-and-effect relationships between diagnosis, treatment, and disease outcome has its limitations. The main contradiction of RCTs is the selection of the patient sample, i. e. only those patients who meet the strict inclusion and exclusion criteria, often developed for the benefit of the tested hypothesis, are included in the study. The cohort of patients is limited by age, the severity of the underlying disease and comorbidities, and many other factors. As a result, the efficacy of a drug or treatment method is proved or rejected in patients who make up a small proportion of the general population, which in turn casts doubt on the validity of extrapolating RCT results to a wide patient population [1]. Probably for this reason, medications and methods that have been repeatedly tested for effectiveness in specific cohorts of patients by experienced physicians, often fail to demonstrate their clinical value in RCTs and by meta-analyses being outside the framework of evidence-based medicine [2]. In other words, extrapolating the results obtained in accordance with the rules of evidence-based medicine to everyday practice often demonstrates their low reproducibility in the clinic, and vice versa. This prompted one of the global critical care medicine leaders, Jean-Louis Vincent to urge: «We should abandon RCTs in intensive care units!» (2010) [3], while the crisis of the evidence-based medicine movement was stated by one of its most prominent adherents Patricia M. Greenhalgh (2014) [4].

In our opinion, the gap between rigorous evidence and everyday medical practice can be filled by means of two-stage studies. The first stage is carried out through observational programs, during which the researcher records the outcomes and changes in clinical, laboratory and instrumental data during the treatment using the method/instrument under study, without interfering with routine diagnostic procedures and treatment [5]. The data collected in this way allow us to get the most realistic view of the patient population and disease

наш взгляд, может быть заполнен с помощью двухэтапных исследований. Первый этап осуществляется с помощью наблюдательных программ, в ходе которых, без вмешательства в рутинные диагностические процедуры и лечение, исследователь фиксирует исходы и динамику клинико-лабораторных, инструментальных данных на фоне лечения с применением исследуемого метода/препарата [5]. Собранные таким способом данные позволяют получить максимально реалистичную картину о контингенте больных и вариантах течения заболевания, формировать обобщенные портреты пациентов-респондеров, которые отвечают на исследуемое лечение (от *англ.* responders), и пациентов-нон-респондеров, у которых оно в силу тяжести состояния, преморбидного фона или сопутствующей терапии не оказало клинически значимого положительного влияния на исход, либо вовсе оказало отрицательное влияние (*англ.* non-responders).

Второй этап исследования осуществляется с учетом сформированной групповой популяции пациентов-респондеров и должен соответствовать целям обычного РКИ: изучение эффективности метода лечения или препарата при сравнении с плацебо. И, если второй этап в формате РКИ, в котором критерием включения будет соответствие обобщенному портрету респондера первого этапа, подтвердит эффективность лечебного воздействия изучаемого препарата или метода при сравнении с плацебо, мы сможем безусловно рекомендовать его в практике как средство с доказанной эффективностью у пациентов, отвечающих тем же критериям.

Второй этап можно запланировать и иным способом, исключив из РКИ группу пациентов с наличием признаков и предикторов, явившихся факторами риска летальных исходов и фатальных осложнений в первой, наблюдательной фазе. На наш взгляд, такие подходы или их комбинация дадут возможность получить результаты высокой убедительности, так как влияние на выживаемость — это самая доказательная и твердая конечная точка в любом РКИ.

Описанная методология проведения РКИ, хотя и отличается длительностью, повышенной себестоимостью, объемностью и непредсказуемостью результатов, сулит разрешение накопившихся противоречий между теорией и практикой, а также обещает сделать лечение действительно персонализированным и клинико-экономически оправданным.

Следуя изложенным постулатам, мы запланировали двухэтапное изучение эффективности препарата Реамберин (меглюмина натрия сукцината) при остром панкреатите (ОП). В данной статье представили результаты

variants to form unified portraits of responders, who respond to the investigational treatment, and non-responders with no clinically significant positive impact on the outcome or even with a negative impact on a medical condition due to its severity, comorbidity or concomitant therapy.

The second stage of the study is carried out based on the group of responders and should be consistent with the aims of a regular RCT, namely, to study the efficacy of treatment or a drug in comparison to placebo. If the second stage in RCT format, where the compliance with the unified portrait of the first stage responder remains an inclusion criterion, confirms the studied drug or method efficacy in comparison with placebo, we can certainly recommend its use in practice as a proven intervention in patients who meet the same criteria.

The second stage of the trial should be designed in another way, by excluding from the RCT the patients exhibiting predictors of fatal outcome as revealed in the first (observational) phase. In our opinion, such approaches, used alone or in combination, would yield highly convincing results, because the impact on survival is the most evidence-based and solid endpoint in any RCT.

The described RCT methodology, albeit lengthy, costly, voluminous, and unpredictable, potentially can resolve the long-standing controversies between theory and practice, and offers the promise of truly personalized and cost-effective treatment.

Following the above principles, we have planned a two-stage study of Reamberin (meglumine sodium succinate) efficacy in acute pancreatitis (AP). The paper presents the results of an observational study of Reamberin in 100 patients with moderate to severe AP. The study represented the first (observational) phase and included identification of clinical efficacy predictors and parameters that could be used to describe responders and non-responders in a generalized way.

The choice of AP for the study of Reamberin effectiveness is due to the fact that this disease remains one of the common surgical conditions with a high mortality rate among patients with pancreonecrosis [6]. At the same time, currently there is no specific treatment for AP, and the intensive care of its severe forms is based on well-timed fluid therapy [7–11] with no strict guidelines on specific agents to be used. Reamberin (POLYSAN Ltd, St. Petersburg, Russia) is a multi-electrolyte infusion fluid correcting the water-electrolyte balance, improving intracellular metabolism and acid-base state. The drug contains succinate, which is metabolized to replenish serum bicarbonate, while the Na^+ and Cl^- ions of the solution allow preventing and correcting electrolyte disturbances caused by unbalanced fluid therapy [12–14].

Thus, there are pathophysiological reasons for including Reamberin in the fluid therapy of pa-

наблюдательного исследования по применению Реамберина у 100 пациентов с ОП среднетяжелого и тяжелого течения. Содержанием исследования стал первый, наблюдательный этап: поиск предикторов клинической эффективности препарата и параметров, с помощью которых можно обобщенно описать респондеров и нон-респондеров.

Выбор ОП для изучения эффективности Реамберина обусловлен тем, что ОП остается одним из распространенных хирургических заболеваний с высоким уровнем летальности среди пациентов с панкреонекрозом [6]. Вместе с этим, на сегодня специфическое лечение ОП отсутствует, и основой интенсивной терапии тяжелых форм заболевания считается своевременно начатая инфузионная терапия [7–11], состав которой, тем не менее, никак не регламентирован. Реамберин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) является полиэлектролитным раствором для инфузий, применяемым в качестве средства, влияющего на водно-электролитный баланс, улучшающего метаболические процессы внутри клетки и нормализующего кислотно-основное состояние. Препарат содержит сукцинат, метаболизм которого пополняет количество сывороточного бикарбоната, а концентрации ионов Na^+ и Cl^- в растворе позволяют использовать его как для профилактики, так и для коррекции электролитных нарушений, вызванных несбалансированной инфузионной терапией [12–14].

Таким образом, имеются патофизиологические основания полагать, что включение Реамберина в состав инфузионной терапии пациентов с ОП позволяет снизить нагрузку на компенсаторные системы организма, а в случае тяжелых форм заболевания, когда имеется высокий риск развития полиорганной недостаточности, оказывает положительное влияние на течение и исход ОП.

Цель исследования — на основе анализа индивидуальных исходов заболевания выявить критерии включения/невключения пациентов для последующего проведения рандомизированного клинического исследования эффективности меглюмина натрия сукцината у больных с острым панкреатитом.

Материал и методы

Провели анализ эффективности лечения 100 пациентов в возрасте 23–65 лет с острым панкреатитом среднетяжелого и тяжелого течения.

Критерии включения в исследование:

1. Диагноз острый панкреатит установлен на основании наличия как минимум двух из трех ниже следующих критериев:

- Абдоминальная боль.

tients with AP to reduce the overload of the body compensatory systems, decrease high risk of multiple organ failure in critical illness, and improve the course and outcome of AP.

The aim of the study: based on the analysis of individual disease outcomes, to identify the inclusion/non-inclusion criteria for subsequent randomized clinical trial of the efficacy of sodium succinate meglumine administration in patients with acute pancreatitis.

Materials and Methods

We analyzed treatment efficacy in 100 patients aged 23–65 years with moderate-to-severe and severe acute pancreatitis.

The inclusion criteria were:

1. Acute pancreatitis diagnosed using at least 2 of the 3 following criteria:

- Abdominal pain.
- Serum amylase and/or lipase level 3 and more times above the upper reference value.
- Ultrasound (or computed tomography) signs of acute pancreatitis.

2. Alimentary (alcoholic) etiology of AP.

3. Disease severity: moderate and severe acute pancreatitis according to the Atlanta classification (2012) [15].

4. Abdominal pain duration: 5 days and less.

5. First day of ICU stay.

6. Informed consent of patient for collection and processing of personal medical data.

The non-inclusion criteria included:

- traumatic or biliary etiology of pancreatitis;
- pancreatic dysfunction prior to the acute pancreatitis development;
- change of the pancreatitis severity assessment to «mild acute pancreatitis» or ruling out «acute pancreatitis».

Data were collected by 10 medical centers as a part of an observational program developed in accordance with the Guidelines and Clinical Trial Committee of the All-Russia Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists» (<http://www.far.org.ru/>) and approved by local ethical committees of the institutions. The patient treatment was prescribed in accordance with the National [16] and international [17] acute pancreatitis guidelines. All the patients were prescribed Reamberin intravenous drip infusions in the average daily dose of 10 ml/kg for up to 11 days.

The patients were divided into two groups based on the outcome: group 1 ($n=81$) included patients who survived, while the patients of group 2 ($n=19$) died.

We analyzed demographic characteristics of the groups, life and illness history, physical examination, routine laboratory and instrumental investigation data performed on admission and/or transfer to ICU.

Statistical analysis was performed using the Excel 2019, IBM SPSS Statistics 23.0 software and online calculators (<https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>). Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of distribution of variables, Levene test was used to check for heterogeneity of variance. The assessment showed inapplicability of parametric statistical methods for virtually all the variables, thus the group comparison was performed by non-parametric Mann–Whitney U -test (with the U and

- Гиперферментемия (гиперамилаземия и/или гиперлипаземия), превышающая верхний предел референсных значений в три и более раз.

- Наличие признаков ОП по данным УЗИ (или компьютерной томографии).

2. Этиология острого панкреатита: алкогольно-алиментарный.

3. Тяжесть острого панкреатита: умеренный и тяжелый острый панкреатит по Международной классификации Atlanta (2012) [15].

4. Срок от появления абдоминальной боли: не более 5 суток.

5. Первые сутки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

6. Согласие пациента на сбор и обработку его персональных медицинских данных.

Критерии невключения в исследование:

1. Травматическая или билиарная этиология панкреатита.

2. Органная дисфункция, предшествующая развитию ОП.

3. Изменение диагноза на «острый панкреатит легкой степени» или исключение диагноза «острый панкреатит».

Сбор данных проводили десять медицинских центров в рамках наблюдательной программы по протоколу, одобренному Комитетом по рекомендациям и организации исследований Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (<http://www.far.org.ru/>) и локальными этическими комитетами учреждений. Лечение всех пациентов осуществляли в соответствии с национальными [16] и международными [17] стандартами лечения острого панкреатита. У всех пациентов в составе лечения применяли Реамберин внутривенно капельно в средней суточной дозе 10 мл/кг продолжительностью до 11 дней.

С учетом исхода заболевания больных разделили на две группы: группа 1 ($n=81$) — выжили, группа 2 ($n=19$) — летальный исход.

Проанализировали демографическую характеристику групп, анамнез жизни, болезни, а также данные объективного осмотра, стандартных лабораторных и инструментальных исследований, проведенных при госпитализации и/или при переводе в ОРИТ.

Статистическую обработку проводили в табличном процессоре Excel 2019, пакете прикладных программ IBM SPSS Statistics 23,0 и онлайн калькуляторах (<https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>). Для уточнения применимости параметрического инструментария провели оценку соответствия распределения переменных нормальному при помощи критерия Шапиро–Уилка, равенство дисперсий проверили с помощью критерия Ливиня. По результатам данной оценки выявили, что практически для всех показателей параметрические критерии сравнения неприменимы, поэтому сравнительный анализ обеих групп проводили с помощью непараметрического U -критерия Манна–Уитни (с приведением значений статистик критерия U и Z). Описание данных и их дисперсии имело вид: Me (25%Q; 75%Q), где Me — медиана, 25%Q — 25-процентный квартиль, 75%Q — 75-процентный квартиль.

Сравнение групп по логическим переменным (есть признак/нет признака) производили с помощью критерия χ^2 Пирсона, при необходимости к

Z values). The data and their dispersion were presented as median and 25% and 75% quartiles Me (25%Q; 75%Q).

Group comparison for categorical (yes/no) variables was performed using the Pearson's χ^2 criterion with Yates's correction for continuity and Bonferroni correction for multiple comparisons. If the χ^2 criterion was not applicable, the Fischer's exact test was employed. The data were presented as p (-95% CI; +95%CI), where p stands for the parameter frequency rate in the sample, CI represents confidence interval. The confidence interval for frequency rates was calculated using the adjusted Wald (Agresti and Coull) method.

The significance level for rejection of the null hypothesis of no differences between the studied groups was set to $P<0.05$. The p value falling within the range 0.05–0.1 was considered to represent a trend toward significant difference because of expected reduced statistical power due to the small size of group 2.

The risk assessment was performed for the variables with significant intergroup differences (in frequency rates or quantitative values). The relative risk of unfavorable outcome and NNT (number needed to treat) were calculated. The informative significance of variables was assessed using the uncertainty coefficient. The cut-off levels were calculated (primarily for the quantitative variables) using the ROC-analysis with acceptable specificity equal to 80%. Conceptually, the ROC curve implies reduced sensitivity when increased specificity is selected, and vice versa. In moderate and severe pancreatitis, the risk of lethal outcome was recorded in all responders; therefore, striving to achieve high sensitivity in this study, in our opinion, could result in false positive results and subsequent excessively strict criteria of non-inclusion/exclusion. Thus, we decided to use specificity as a priority parameter to determine the cut-off levels and obtain the ranges of values characteristic for lethal outcomes (the significance of negative result can be described as «no risk factor is associated with low risk of unfavorable outcome») [18]. The selected variables were then converted to binary ones (greater than or equal to/less than the cutoff level) and further analyzed to assess their impact on the risk of developing an adverse outcome (relative risk — RR), preventive significance (number needed to treat — NNT, variable being the risk factor, assessed outcome being death), and their informative value (calculation of uncertainty coefficient) [19].

Results and Discussion

Baseline intergroup differences in the parameters are summarized in Table 1.

In the group of patients with lethal outcomes (group 2) on admission to the emergency department or ICU significantly higher plasma levels of glucose, urea, creatinine, base deficit were recorded. Such parameters as platelet count, ionized plasma calcium and body temperature before the beginning of intensive care in these patients were, on the contrary, significantly lower. Also in group 2 there was a trend towards increased frequency of mottled skin and altered consciousness (stupor) on admission to the ICU.

To assess the contribution of quantitative variables to the risk of adverse outcome, they were con-

нему применяли поправку Йетса на непрерывность и поправку Бонферрони на множественные сравнения. При невыполнении условий применения критерия χ^2 использовали точный F-критерий Фишера. Описание данных имело вид: p (–95% ДИ; +95% ДИ), где p — частота встречаемости признака в выборке, ДИ — доверительный интервал. Доверительный интервал для частот рассчитали с применением метода Вальда с коррекцией по Агрести–Коулу.

Уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами, выбрали $p < 0,05$. Значение $0,05 \leq p \leq 0,1$, при условии непротиворечивости, рассценивали как тенденцию к значимым различиям, т. к. из-за небольшого размера группы 2 ожидали снижение мощности применяемого статистического инструментария.

Оценку риска проводили для переменных, по которым группы значимо различались (т. е. различия по частотам, либо по количественным признакам признавали неслучайными): рассчитывали относительный риск наступления неблагоприятного исхода и показатель NNT (Number Needed to Treat). Оценку информационной значимости признаков проводили при помощи коэффициента неопределенности. При этом, в первую очередь для количественных переменных, рассчитывали уровни отсечения (cut-off levels) при помощи ROC-анализа с допуском по $Sp=80\%$. Напомним, что сущность ROC-кривой предполагает снижение чувствительности при выборе высокой специфичности, и наоборот. При панкреатите средней и тяжелой степени риск летального исхода имел место у всех респондеров, поэтому использование в нашем исследовании в качестве допуска высокой чувствительности, по нашему мнению, может привести к большому числу ложноположительных результатов, и созданию впоследствии слишком жестких критериев не включения/исключения. На основании вышеизложенного, для поиска уровней отсечения выбрали именно показатель специфичности, как приоритетный с целью получить диапазоны значений показателей, специфичных для случаев с летальным исходом (ценность отрицательного решения: нет фактора риска – низкий риск наступления неблагоприятного исхода) [18]. Затем отобранные переменные преобразовывали в дихотомические (больше или равно/меньше уровня отсечения) и подвергали дальнейшему анализу с оценкой их влияния на риск развития неблагоприятного исхода (relative risk – RR), профилактической значимости (number needed to treat – NNT, переменная — фактор риска, оцениваемый исход — смерть), а также их информативности (расчет коэффициента неопределенности) [19].

Результаты и обсуждение

Анализ исходного статуса пациентов выявил межгрупповые различия по параметрам, суммированным в табл. 1.

В группе пациентов с летальными исходами (группа 2) при поступлении в приемное отделение или ОРИТ регистрировали значимо более высокое содержание глюкозы, мочевины, креатинина, дефицита оснований плазмы крови. Такие показатели, как число тромбоцитов, иони-

verted to binary variables using ROC analysis, based on cutoff levels corresponding to 80% specificity. Statistically significant results are presented in Table 2.

Thus, body temperature below 37.05°C , platelet count below $248.5 \times 10^9/\text{l}$, blood glucose above 9.45 mmol/l , urea and creatinine levels above 11.85 mmol/l and $237 \mu\text{mol/l}$, respectively, and base excess below -2.9 mmol/l were considered as predictors of unfavorable outcome.

The negative predictors presented in Table 2 were further analyzed for their impact on the risk of adverse outcome by assessing the relative risk (RR), the number of patients needed to treat (NNT), and the informative value of the parameters as such (Table 3). The methodology of this analysis was described in detail by Grzybowski A. M. [19].

The results of comparative analysis of the groups of survived and deceased patients do not contradict to available data on non-specific homeostasis disorders typical for patients with critical illness [20, 21]. In the group with lethal outcomes, we found significantly higher levels of glucose, urea, creatinine, and base deficit. The platelet count, serum calcium ion levels and body temperature were, on the contrary, lower in the deceased group. The trend towards increased frequency of mottled skin, altered consciousness (stupor) on admission also indicates a more severe course of AP in the group of lethal outcomes. Meanwhile, it is noteworthy that despite significant differences in the platelet count, coagulation parameters (INR, APTT, fibrinogen, and PTI) are similar between the groups.

The prognostic significance of most of these indicators, particularly in severe AP, is known and has been included in the clinical guidelines for the treatment of this disease [15]. Therefore, the results of the analysis of treatment outcomes in 100 patients correspond to real clinical practice and can be used as a basis for producing the exclusion criteria for further RCTs.

Statistically significant results of the analysis of adverse prognosis (death) in AP are shown in Table 3. As shown in the Table, such predictors as «platelet count», «urea level», «base deficit» and «stupor on admission» significantly increased the risk of patient death in pancreatitis.

Platelet count below $248.5 \times 10^9/\text{l}$ was the most informative and reliable for a risk assessment: according to statistical analysis of the data, it was associated with almost 6-fold increase in the risk of lethal outcome. This is quite interesting, since the platelet count of $248.5 \times 10^9/\text{l}$ falls within the normal reference interval. We can suggest that with this predictor, the prediction error of the outcome can be reduced by 13.7%. The high specificity of this parameter is confirmed by the fact that 6.25% (2 cases) of patients whose platelet count was above the cut-off died, both had high urea level ($>9.45 \text{ mmol/l}$) and one of them had stupor on admission.

Таблица 1. Статус пациентов при поступлении в стационар.

Table 1. Patient parameters on admission.

Parameter	Groups		Statistical criteria values
	1, n=81	2, n=19	
Quantitative data, Me (25%Q; 75%Q)			
BMI, kg/m ²	27.12 (24.46; 31.31)	29.00 (26.77; 34.05)	U=558.5; Z=-1.55; P=0.12
Body weight, kg	80 (72; 93)	92.5 (78.5; 101.75)	U=519; Z=-1.91; P=0.056
Plasma ionized Ca ²⁺ , mmol/l	1.4 (1.17; 1.6)	1.04 (0.86; 1.65)	U=35.5; Z=-1.68; P=0.094
Body temperature, °C	36.8 (36.65; 37.03)	36.5 (36.15; 37.45)	U=465.5; Z=-2.34; P=0.018
Platelets, ×10 ⁹ /l	259.0 (205.5; 344.3)	204.0 (140.5; 247)	U=233; Z=-2.14; P=0.032
Blood glucose, mmol/l	6.7 (5.05; 8.95)	8.1 (6.7; 17)	U=311.5; Z=-2.44; P=0.014
Serum urea, mmol/l	6.35 (3.88; 11.25)	9.4 (6; 28.15)	U=144.5; Z=-2.51; P=0.011
Serum creatinine, μmol/l	109.5 (75.5; 165)	111.3 (80.5; 399.35)	U=285.5; Z=-2.2; P=0.027
BE, mmol/l	-0.85 (-7.58; 2.65)	-3.1 (-5.25; -0.1)	U=247.5; Z=-2.22; P=0.026
Qualitative data, P (-95% CI; +95% CI)			
Mottled skin	38.27% (28.21%; 49.44%)	57.89% (34.23%; 78.81%)	χ ² =3.15; P=0.076
Altered consciousness (stupor)	0% (0%; 5.65%)	10.53% (0.35%; 34.43%)	P=0.035

Note. BMI — body mass index. For tables 1–3: CI — confidence interval; BE — base excess. Parameters were assessed on patient admission or admission to the ICU. Trends are marked in italics, significant differences are marked in bold. Consciousness was assessed using the Glasgow Coma Scale (stupor corresponding to 11–9 points).

Примечание. Показатели оценивали при поступлении пациента в приемное отделение или ОРИТ. Различия на уровне тенденции отметили курсивом, значимые различия отметили жирным шрифтом. Сознание оценивали по шкале комы Глазго (сопор 11–9 баллов). Quantitative/qualitative data — количественные/качественные данные; BMI — ИМТ; body weight — масса тела; ionized — ионизированный; blood — крови; mottled skin — мраморность кожных покровов; altered consciousness (stupor) — состояние сознания (сопор). Для табл. 1–3: CI — доверительный интервал; platelets — тромбоциты; BE (Base Excess) — избыток оснований.

зированный кальций плазмы крови и температура тела до начала интенсивной терапии у этих пациентов были, наоборот, достоверно ниже. Также в группе 2 отмечали тенденцию к учащению встречаемости симптома мраморности кожных покровов и нарушения сознания в виде sopora при поступлении в ОРИТ.

Для оценки вклада в риск наступления неблагоприятного исхода количественных переменных последние при помощи ROC-анализа преобразовывали в дихотомические, на основании уровней отсечения, соответствующих 80% специфичности. Статистически значимые результаты представили в табл. 2.

Таким образом, температура тела ниже 37,05°C, тромбоциты ниже 248,5×10⁹/л, гликемия выше 9,45 ммоль/л, повышение концентраций мочевины и креатинина выше 11,85 ммоль/л и 237 мкмоль/л соответственно, а также Base Excess менее -2,9 ммоль/л расценивали как прогностически неблагоприятные значения данных показателей.

Отрицательные предикторы, представленные в табл. 2, дополнительно анализировали на предмет влияния на риск развития неблагоприятного исхода при помощи оценки относительного риска (RR), числа пациентов, которых необходимо лечить (NNT), и информативности самих показателей (табл. 3). Подробно методика данного анализа описана Гржибовским А. М. [19].

Как видно из представленных результатов сравнительного анализа групп выживших и умерших пациентов, не получено противоречий с современными знаниями о неспецифических

According to the literature, in critically ill patients the reduced platelet count is a common laboratory-defined pattern, which is most likely due to disseminated intravascular platelet activation caused by a systemic inflammatory response [22, 23]. Low platelet count was found to be a strong and independent predictor of adverse outcome in critically ill patients and one of the criteria for severity assessment in multiple organ failure in sepsis [24].

Altered consciousness indicates central nervous system involvement in the generalized disease and is a harbinger of impending multiple organ failure [16, 25], which apparently determines the significance of «stupor on admission», which also was associated with almost 6-fold increase of the death risk. NNT value close to 1 suggests that each case of stupor should be immediately corrected in order to prevent deterioration and death of the patient. The relatively high mortality of patients who did not have stupor on admission is due to a combination of several predictors of mortality.

Thus, we obtained preliminary data for inclusion/exclusion criteria for the second phase of the study of Reamberin effectiveness in patients with severe and moderate-to-severe acute pancreatitis. The preliminary results, despite their statistical validity, are likely to undergo some changes after the end of the observational phase of the study. Nevertheless, it is already possible to speculate on the risk level which is appropriate for patient inclusion in the follow-up RCT. The results are valuable for defining the inclusion, non-inclusion or exclusion criteria for the subsequent randomized controlled comparative clinical trial of Reamberin efficacy in patients with acute pancreatitis.

Таблица 2. Результаты расчета уровней отсечения для некоторых количественных показателей.
Table 2. Cut-off levels for selected quantitative parameters.

Parameter	AUC (–95% CI; +95% CI)	Se, Sp	P value	Cut-off level
Body temperature	0.677 (0.547; 0.807)	Sp=83.9%; Se=37.5%	$P=0.020$	37.05°C
Platelets	0.691 (0.533; 0.849)	Sp=84.6%; Se=60.3%	$P=0.032$	$248.5 \times 10^9/l$
Blood glucose	0.695 (0.556; 0.834)	Sp=80.0%; Se=35.3%	$P=0.015$	9.45 mmol/l
Serum urea	0.742 (0.593; 0.892)	Sp=80.4%; Se=54.5%	$P=0.012$	11.85 mmol/l
Serum creatinine	0.681 (0.54; 0.823)	Sp=80.4%; Se=37.5%	$P=0.028$	237 $\mu\text{mol/l}$
BE	0.689 (0.541; 0.836)	Sp=80.0%; Se=56.6%	$P=0.027$	–2.9 mmol/l
Ca ²⁺	0.737 (0.431; 1.000)	Sp=80.0%; Se=77.8%	$P=0.097$	1.13 mmol/l

Note. AUC — area under curve characterizing the quality of classification; CI — confidence interval; BE — base excess; Se — sensitivity; Sp — specificity.

Примечание. AUC (area under curve) — площадь под кривой, характеризует качество классификации; Se — чувствительность; Sp — специфичность; Cut-off level — уровень отсечения.

Таблица 3. Предикторы неблагоприятного прогноза летального исхода ОП.
Table 3. Predictors of unfavorable outcome (death) in acute pancreatitis.

Predictors	RR (–95% CI; +95% CI)	NNT	Uncertainty coefficient	Actual mortality among responders without predictor, %
Platelets < $248.5 \times 10^9/l$	5.99 (1.43; 25.08)	3.71	13.7 %, $P < 0.01$	6.25
Serum urea > 9.45 mmol/l	3.18 (1.11; 9.06)	4.14	—	11.43
BE < –2.9 mmol/l	3.77 (1.17; 12.18)	3.97	9.3 %, $P = 0.018$	9.09
Stupor on admission	5.77 (3.74; 8.88)	1.21	7 %, $P = 0.035$	17.70
Ca ²⁺ < 1.13 mmol/l	8.80 (1.122; 69.038)	2.82	22.1 %, $P = 0.013$	4.5

Note. RR — relative risk; NNT — Number Needed to Treat.

Примечание. RR — относительный риск; NNT — число пациентов, которых необходимо лечить; uncertainty coefficient — коэфф. неопределенности; actual mortality among responders without predictor — фактическая летальность среди респондентов без предиктора; on admission — при поступлении.

расстройств гомеостаза, характерных для пациентов, находящихся в жизнеугрожающем состоянии [20, 21]. В группе летальных исходов обнаружили значимо большее содержание глюкозы, мочевины, креатинина, дефицита оснований. Количество тромбоцитов, содержание ионов кальция в сыворотке крови и температура тела в группе умерших были, наоборот, ниже. Тенденция к учащению встречаемости симптома мраморности кожных покровов, нарушение сознания в виде сопора при поступлении также указывают на более тяжелое течение ОП в группе летальных исходов. При этом, примечательно, что, несмотря на значимые различия по количеству тромбоцитов, показатели коагулограммы (МНО, АЧТВ, фибриноген и ПТИ) между группами не различались.

Прогностическая значимость большинства данных показателей, в том числе при тяжелом течении ОП, известна и отражена в клинических рекомендациях по лечению данного заболевания [15]. Следовательно, полученные результаты анализа исходов лечения 100 пациентов соответствуют реальной клинической практике и их можно использовать в дальнейшей работе — создании на их основе критериев исключения для последующего РКИ.

Статистически значимые результаты анализа неблагоприятного прогноза летального исхода ОП представили в табл. 3. Определили, что наличие таких предикторов как «количество тромбоцитов», «содержание мочевины», «дефицит оснований» и «наличие сопора при поступлении»

Conclusion

When developing inclusion/non-inclusion/exclusion criteria for the subsequent randomized clinical trial, the following prognostically significant predictors of adverse outcome in patients with acute pancreatitis receiving Reamberin should be considered:

- platelet count below $248.5 \times 10^9/l$;
- base deficit exceeding –2.9 mmol/l;
- stupor;
- urea level higher than 9.45 mmol/l;
- body temperature below 37.05°C;
- creatinine level above 237 $\mu\text{mol/l}$;
- blood glucose above 9.45 mmol/l;
- mottled skin;
- ionized calcium level below 1.13 mmol/l.

Meanwhile, platelet count reduction below the cut-off level and stupor on admission most strongly associated with the risk of adverse outcome than the other predictors.

Author contribution. Professor K. M. Lebedinsky developed the idea of the two-stage study, wrote and edited the manuscript. A. L. Kovalenko, DSci in biology, PhD (Chemistry), D. M. Riza-khanov, PhD (Medicine), participated in writing and editing of the manuscript. S. A. Parfenov, PhD (Medicine), was responsible for statistical analysis of data. A. Y. Yakovlev, PhD (Medicine), E. P. Sorokin, PhD (Medicine), A. I. Plekhov, PhD (Medicine), V. S. Afonchikov, PhD (Medicine), I. S. Simutis, PhD (Medicine), S. V. Bobovnik, PhD (Medicine), were involved in the data collection.

значимо увеличивают риск смерти пациента при панкреатите (95% доверительный интервал относительного риска не включает единицу).

Наиболее ценным в плане информативности и оценки риска оказалось снижение содержания тромбоцитов менее $248,5 \times 10^9/\text{л}$, что по результатам статистического анализа почти в 6 раз увеличивает риск летального исхода. Это довольно интересный феномен, так как содержание тромбоцитов $248,5 \times 10^9/\text{л}$ лежит в пределах референсного интервала. На данный момент можно сказать, что при наличии такого предиктора ошибка прогнозирования исхода может сократиться на 13,7%. Высокая специфичность показателя подтверждается тем, что среди пациентов, у кого содержание тромбоцитов было выше порогового, умерло 6,25% (2 случая), при этом у обоих было высокое содержание мочевины ($>9,45$ ммоль/л), а у одного из них — сопор при поступлении. Согласно литературным данным, у пациентов, находящихся в критическом состоянии, снижение содержания тромбоцитов является частым лабораторным отклонением, что, наиболее вероятно, связано с их диссеминированной внутрисосудистой активацией, обусловленной системной воспалительной реакцией [22, 23]. Как уже установлено, низкое содержание тромбоцитов является сильным и независимым предиктором неблагоприятного исхода у больных в критическом состоянии и является одним из критериев для оценки тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе [24].

Угнетенное сознание является признаком вовлеченности центральной нервной системы в генерализованный патологический процесс и служит грозным предвестником надвигающейся полиорганной недостаточности [16, 25], что, по-видимому, и обуславливает значимость показателя «сопор при поступлении», который также почти в 6 раз увеличивает риск смерти пациента. Число NNT, близкое к единице, говорит о том, что каждый случай сопора подлежит немедленной коррекции с целью не допустить усугубления нарушений и смерти пациента. Относительно высокая смертность пациентов, у которых не было сопора при поступлении, обусловлена сочетанием нескольких предикторов летальности.

Таким образом, получили предварительные данные для формирования критериев включения/невключения второго этапа исследования эффективности препарата Реамберин у больных с острым панкреатитом тяжелого и среднетяжелого течения. Необходимо учиты-

вать, что предварительные результаты, несмотря на статистическую достоверность, возможно претерпят некоторые изменения по окончанию наблюдательного этапа исследования. Тем не менее, уже сейчас можно обсуждать вопрос: пациентов с каким уровнем риска целесообразно включать в последующее РКИ. Полученные результаты позволяют объективизировать критерии включения, не включения или исключения для последующего рандомизированного контрольно-сравнительного клинического исследования эффективности препарата Реамберин у пациентов с острым панкреатитом.

Заключение

При формировании критериев включения/невключения/исключения для последующего рандомизированного клинического исследования необходимо учитывать следующие прогностически значимые предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с острым панкреатитом на фоне применения препарата Реамберин:

- количество тромбоцитов ниже $248,5 \times 10^9/\text{л}$;
- дефицит оснований, превышающий — 2,9 ммоль/л;
- наличие сопора;
- уровень мочевины выше 9,45 ммоль/л;
- температура тела ниже 37,05 °C;
- уровень креатинина выше 237 мкмоль/л;
- гликемия выше 9,45 ммоль/л;
- мраморность кожных покровов;
- уровень ионов кальция ниже 1,13 ммоль/л.

При этом снижение содержания тромбоцитов ниже порогового и наличие сопора при поступлении в большей степени, чем остальные предикторы, связаны с риском неблагоприятного исхода.

Авторский вклад. Профессор К. М. Лебединский — идея проведения двухэтапного исследования, написание и редактирование текста. Доктор биологических наук, кандидат химических наук А. Л. Коваленко, кандидат медицинских наук Д. М. Ризаханов — написание и редактирование текста. Кандидат медицинских наук С. А. Парфенов — статистический анализ данных. Доктор медицинских наук А. Ю. Яковлев, кандидаты медицинских наук Э. П. Сорокин, А. И. Плехов, В. С. Афончиков, И. С. Симутис, С. В. Бобовник — участие в сборе данных.

Литература

1. Starzl T.E., Donner A., Eliasziw M., Stitt L., Meier P., Fung J.J., McMichael J.P., Todo S. Randomised trial of tacrolimus. *Lancet*. 1995; 346 (8986): 1346–1350. DOI: 10.1016/S0140-6736 (95)92349-7
2. Albertson T.E., Sutter M.E., Chan A.L. The acute management of asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 48 (1): 114–125. DOI: 10.1007/s12016-014-8448-5.

References

1. Starzl T.E., Donner A., Eliasziw M., Stitt L., Meier P., Fung J.J., McMichael J.P., Todo S. Randomised trial of tacrolimus. *Lancet*. 1995; 346 (8986): 1346–1350. DOI: 10.1016/S0140-6736 (95)92349-7
2. Albertson T.E., Sutter M.E., Chan A.L. The acute management of asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 48 (1): 114–125. DOI: 10.1007/s12016-014-8448-5.

3. Vincent J.-L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Critical Care Med.* 2013; 8: 534–538. DOI 10.1097/ccm.0b013e3181f208ac
4. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ.* 2014; 13 (348): g3725. DOI: 10.1136/bmj.g3725.
5. Rankin A., Cadogan C.A., Patterson S.M., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C., Ryan C., Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9 (9): CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub4. PMID: 30175841; PMCID: PMC6513645
6. Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 45–55.
7. Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B., Falck-Ytter Y., Barkun A.N.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018; 154 (4): 1096–1101. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
8. Di M.Y., Liu H., Yang Z.Y., Bonis P.A., Tang J.L., Lau J. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2016; 165 (7): 482–490. DOI: 10.7326/M16-0650
9. Buxbaum J. L., Quezada M., Da B., Jani N., Lane C., Muengela D., Kelly T., Jhun P., Dhanireddy K., Laine L. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (5): 797–803. DOI: 10.1038/ajg.2017.40
10. Thomson A. Intravenous fluid therapy in acute pancreatitis: a critical review of the randomized trials. *ANZ J Surg.* 2018; 88 (7–8): 690–696. DOI: 10.1111/ans.14320.
11. Hines O.J., Pandol S.J. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ.* 2019; 367: l6227. Published 2019 Dec 2. DOI: 10.1136/bmj.l6227
12. Герасимов Л.В., Марченко Ю.В., Волков Д.П. Возможности коррекции метаболических нарушений с использованием реамбрина в остром периоде травмы. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (6): 50–54.
13. Palmer B.F., Clegg D.J. Hyperchloremic normal gap metabolic acidosis. *Minerva Endocrinol.* 2019; 44 (4): 363–377. DOI: 10.23736/S0391-1977.19.03059-1. PMID: 31347344.
14. Шах Б.Н., Латишин В.Н., Кырнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе интарной кислоты. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (1): 33–42. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-1-33-42
15. Lee P.J., Papachristou G.I. Management of Severe Acute Pancreatitis [published online ahead of print]. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020; 1–12. doi: 10.1007/s11938-020-00322-x
16. Экспертная группа РОХ по проблемам острого панкреатита: Дибиров М.Д. (председатель), Багненко С.Ф., Благовестнов Д.А., Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Прудков М.И., Филимонов М.И., Чжоа А.В. Диагностика и лечение острого панкреатита (Российские клинические рекомендации). СПб., 2015.
17. Greenberg J.A., Hsu J., Bawazeer M., Marshall J., Friedrich J.O., Nathens A., Coburn N., May G.R., Pearsall E., McLeod R.S. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2016; 59 (2): 128–140. DOI: 10.1503/cjs.015015
18. Жильцов И.В., Семенов В.М., Зенькова С. К. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований: практическое руководство. Витебск: ВГМУ; 2014: 154.
19. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и здравоохранение.* 2016; 6: 5–39.
20. Николенко А.В., Прелюс И.Н., Лейдерман И.Н. Коррекция стрессовой гипергликемии у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (2): 29. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-29
21. Fidkowski C., Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anaesth.* 2009; 56 (3): 247–256. DOI: 10.1007/s12630-008-9037-y. PMID: 19247746.
22. Levi M. Platelets in Critical Illness. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42 (3): 252–257. DOI: 10.1055/s-0035-1570080. PMID: 26926582.
23. Knöbl P. Thrombopenie auf der Intensivstation : Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie [Thrombocytopenia in the intensive care unit: Diagnosis, differential diagnosis, and treatment]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016; 111 (5): 425–433. German. DOI: 10.1007/s00063-016-0174-8. PMID: 27255225; PMCID: PMC7095953.
24. Lambden S., Laterre P.F., Levy M.M., Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 374. DOI: 10.1186/s13054-019-2663-7. PMID: 31775846; PMCID: PMC6880479.
25. Wijdicks E.F., Kramer A.A., Rohs T. Jr., Hanna S., Sadaka F., O'Brien J., Bible S., Dickess S.M., Foss M. Comparison of the Full Outline of Unresponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in predicting mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2015; 43 (2): 439–444. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000707. PMID: 25393699.
3. Vincent J.-L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Critical Care Med.* 2013; 8: 534–538. DOI 10.1097/ccm.0b013e3181f208ac
4. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ.* 2014; 13 (348): g3725. DOI: 10.1136/bmj.g3725.
5. Rankin A., Cadogan C.A., Patterson S.M., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C., Ryan C., Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9 (9): CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub4. PMID: 30175841; PMCID: PMC6513645
6. Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 45–55.
7. Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B., Falck-Ytter Y., Barkun A.N.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018; 154 (4): 1096–1101. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
8. Di M.Y., Liu H., Yang Z.Y., Bonis P.A., Tang J.L., Lau J. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2016; 165 (7): 482–490. DOI: 10.7326/M16-0650
9. Buxbaum J. L., Quezada M., Da B., Jani N., Lane C., Muengela D., Kelly T., Jhun P., Dhanireddy K., Laine L. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (5): 797–803. DOI: 10.1038/ajg.2017.40
10. Thomson A. Intravenous fluid therapy in acute pancreatitis: a critical review of the randomized trials. *ANZ J Surg.* 2018; 88 (7–8): 690–696. DOI: 10.1111/ans.14320.
11. Hines O.J., Pandol S.J. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ.* 2019; 367: l6227. Published 2019 Dec 2. DOI: 10.1136/bmj.l6227
12. Gerasimov L.V., Marchenkov Yu.V., Volkov D.P. Possibilities of correction of metabolic disorders using reambirin in the acute period of trauma. *Anesthesiol. i reanimatol.* 2015; 60 (6): 50–54. [In Russ.].
13. Palmer B.F., Clegg D.J. Hyperchloremic normal gap metabolic acidosis. *Minerva Endocrinol.* 2019; 44 (4): 363–377. DOI: 10.23736/S0391-1977.19.03059-1. PMID: 31347344.
14. Shakh B.N., Lapshin V.N., Kyrnyshv A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R. Metabolic Effects of a Succinic Acid. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2014; 10 (1): 33–42. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-1-33-42
15. Lee P.J., Papachristou G.I. Management of Severe Acute Pancreatitis [published online ahead of print]. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020; 1–12. DOI: 10.1007/s11938-020-00322-x
16. ROH expert group on acute pancreatitis: Dibirow M. D. (Chairman), Bagnenko S.F., Blagovestnov D.A., Galperin E.I., Dyuzheva T.G., Prudkov M.I., Filimonov M.I., Zhao A.V. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis (Russian clinical guidelines). St. Petersburg, 2015 [In Russ.].
17. Greenberg J.A., Hsu J., Bawazeer M., Marshall J., Friedrich J.O., Nathens A., Coburn N., May G.R., Pearsall E., McLeod R.S. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2016; 59 (2): 128–140. DOI: 10.1503/cjs.015015
18. Zhiltsov I.V., Semenov V.M., Zenkova S.K. Fundamentals of medical statistics. Biomedical Research Design: A practical guide. Vitebsk: VSMU; 2014: 154. [In Russ.].
19. Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analysis of nominal and rank variable data using Statistica and SPSS software. *Nauka i zdravookhraneniye.* 2016; 6: 5–39. [In Russ.].
20. Nikolenko A.V., Prelous I.N., Leiderman I.N. Correction of Stress Hyperglycemia in Patients with Acute Surgical Abdominal Diseases. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2013; 9 (2): 29. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-29
21. Fidkowski C., Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anaesth.* 2009; 56 (3): 247–256. DOI: 10.1007/s12630-008-9037-y. PMID: 19247746.
22. Levi M. Platelets in Critical Illness. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42 (3): 252–257. DOI: 10.1055/s-0035-1570080. PMID: 26926582.
23. Knöbl P. Thrombopenie auf der Intensivstation : Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie [Thrombocytopenia in the intensive care unit: Diagnosis, differential diagnosis, and treatment]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016; 111 (5): 425–433. German. DOI: 10.1007/s00063-016-0174-8. PMID: 27255225; PMCID: PMC7095953.
24. Lambden S., Laterre P.F., Levy M.M., Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 374. DOI: 10.1186/s13054-019-2663-7. PMID: 31775846; PMCID: PMC6880479.
25. Wijdicks E.F., Kramer A.A., Rohs T. Jr., Hanna S., Sadaka F., O'Brien J., Bible S., Dickess S.M., Foss M. Comparison of the Full Outline of Unresponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in predicting mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2015; 43 (2): 439–444. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000707. PMID: 25393699.

Received 27.11.20

Поступила 27.11.20