

Чуклін С.М., Чуклін С.С., Шершень Г.В., Попик П.М.

Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Формула ентерального харчування у хворих на тяжкий гострий панкреатит

Резюме. Незважаючи на відсутність спеціальної терапії хворих на гострий панкреатит, останні досягнення, які використовують неспецифічні ранні методи лікування, призвели до покращення наслідків. Ці результати отримані з досліджень із застосуванням регідрації, анальгезії, профілактичних антибіотиків та обмеження ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії у пацієнтів із супутнім гострим холангітом. Проте найпомітніше і послідовне покращення результатів пацієнтів за останнє десятиріччя було відзначено у дослідженнях, що вивчали використання штучного харчування, як ентерального, так і парентерального, у пацієнтів із гострим панкреатитом. Наявні дані, з огляду на сучасний стан патофізіології гострого панкреатиту, підкреслюють, що харчова підтримка з відповідними поживними добавками є ключовим елементом для обмеження місцевого запалення та запобігання або лікування панкреатит-асоційованих ускладнень. Даний огляд літератури, отриманої з бази Pubmed, зосереджується на останніх досягненнях щодо оптимальної стратегії ентерального харчування у хворих на тяжкий гострий панкреатит, а також ролі харчових добавок, таких як пробіотики, пребіотики, синбіотики, глутамін, аргінін, омега-3 жирні кислоти та вітаміни, для оцінки покращення результатів лікування цих пацієнтів і перспективи подальших досліджень.

Ключові слова: гострий панкреатит; ентеральне харчування; харчові суміші; харчові добавки

Вступ

Гострий панкреатит (ГП) є тяжким запальним захворюванням з високою летальністю [1]. Незважаючи на велику кількість досліджень, до теперішнього часу вважається, що не існує специфічної терапії для лікування хворих на ГП [2]. Було показано, що етанол, жовчні і жирні кислоти відповідають за приблизно 80 % етіологічних чинників, що ініціюють ГП [3]. Водночас, незалежно від етіологічних чинників, рання фаза при ГП перебігає майже однаково. Жовчні кислоти, етанол, жирні кислоти та їх метаболіти викликають пошкодження мітохондрій і виснаження аденозинтрифосфату (АТФ) у протокових і ацинарних клітинах підшлункової залози, що призводить до смерті клітин і викликає некроз [4–6]. Важливо, що пряме введення АТФ (тобто енергії) в клітини відновлює їх функції і запобігає смерті [7]. Хоча експериментальні спостереження явно вказують на те, що відновлення енергетичного рівня може бути корисним при ГП, це не було переведено на клінічні випробування.

Одним із найкращих і найфізіологічніших способів доставки енергії пацієнту є ентеральне хар-

чування (ЕХ). Тому ЕХ стало практично єдиною терапевтичною зміною, яка за останні десятиріччя була надзвичайно корисною та широко використовувалася при тяжкому ГП [8, 9]. Стратегічні підходи із включення харчових добавок також намагалися забезпечити додаткову імунну регуляцію для стабілізації гомеостазу порушеного кишкового бар'єру і були корисними для зниження частоти інфекції в первинних клінічних випробуваннях [10–13]. Враховуючи імуносупресивний і запальний характер захворювання, імунонутрієнти, зокрема глутамін і омега-3 жирні кислоти (ω -3 FAS), які були додані до парентеральних або ентеральних сумішей для модуляції імунної функції, пригнічували гіперзапальні реакції і відновлювали тканинний і органний гомеостаз у клінічній практиці [14–16]. Були запропоновані також добавки з антиоксидантними властивостями, такі як глутамін і вітамін С, щоб забезпечити додатковий корисний ефект [17]. Харчування з відповідними поживними добавками може бути ключовим елементом в обмеженні місцевого запалення та запобіганні або лікуванні ГП-

асоційованих ускладнень. Вони необхідні і важливі не тільки у відновленні енергетичного балансу, а й у підтримці бар'єрної функції кишок і забезпечують важливу імуномодулюючу та антиоксидантну дію. Проте важко спрогнозувати, чи буде ЕХ добре переноситися пацієнтами з ГП [18], які харчові суміші використовувати, чи необхідні специфічні добавки. Аналізуючи літературні джерела з бази Pubmed, ми спробували відповісти на ці запитання.

Харчові суміші

Ентеральні суміші поділяються на елементарні (мономерні), напівелементарні (олігомерні) та стандартні (полімерні) [19]. Вони відрізняються за вмістом білка та жиру. Елементарні суміші містять амінокислоти, прості цукри і дуже мало жирів, напівелементарні — пептиди різної ланцюгової довжини, простий цукор, полімери глюкози або крохмалю та середньоланцюгові тригліцериди (medium chain triglycerides — МСТs), полімерні — інтактні білки, складні вуглеводи та довголанцюгові тригліцериди (long chain triglycerides — LCTs).

Запропоновані напівелементарні композиції мають підвищувати рівень поглинання з кишок, викликати меншу стимуляцію підшлункової залози і можуть асоціюватися з підвищенням толерантності [20]. Проте напівелементарне харчування є дорожчим і має підвищену осмолярність, протилежну полімерним формулам харчування [21].

Елементарним та напівелементарним сумішам була віддана перевага у багатьох дослідженнях при ГП, оскільки вони мають кращий профіль абсорбції, ніж полімерні. Проте у кількох роботах було показано, що також стандартні композиції є безпечними та ефективними, якщо вони вводяться через назоеюнальний зонд [22, 23]. L. Tiengou зі співавторами [20] у рандомізованому дослідженні порівнювали напівелементарні та полімерні композиції при ГП: обидві добре переносилися, але в групі із харчуванням напівелементарною сумішшю тривалість перебування в лікарні була коротшою (23 ± 2 доби проти 27 ± 1 доба, $p = 0,006$). У 2009 році метааналіз [24], який включав 20 рандомізованих контрольованих досліджень з 1070 хворими на ГП, порівнював вплив різних сумішей на результат лікування. Хоча в окремих дослідженнях порівнювалися ентеральне харчування з парентеральним, а не порівнювали різні композиції, метааналіз за допомогою вторинного аналізу дійшов висновку, що полімерні композиції та напівелементарні препарати були подібними з точки зору непереносимості та їх ефекту на зниження інфекцій та смертності. Ці результати були підтверджені метааналізами [25, 26]. Крім того, напівелементарні суміші коштують у сім разів дорожче, ніж полімерні [21].

Усі міжнародні настанови рекомендують для ЕХ хворих на ГП композицію на основі малого білка та середньоланцюгового тригліцериду (клас рекомендацій В) [27, 28]. Європейське товариство з парентерального і ентерального харчування (ESPEN) [28] рекомендує композицію, що ґрунтується на пепти-

дах (клас рекомендацій А), визнаючи, що стандартну суміш можна спробувати, якщо вона буде добре переноситися (клас рекомендацій С).

Використання добавок

Запропоновані різноманітні добавки, такі як пробіотики, глутамін, омега-3 жирні кислоти, та різні композиції ентерального та парентерального харчування для зменшення запалення та поліпшення результатів при ГП [29]. Хоча, як зазначено нижче, частіше результати досліджень з добавками розчаровують.

Пребіотики, пробіотики, синбіотики

Зміни в моториці кишок та мікробіомі, імунна відповідь та функція бар'єру слизової оболонки при ГП призводять до бактеріальної транслокації та подальшої панкреатичної інфекції, що є однією з основних причин ускладнень та смерті у пацієнтів з тяжким ГП [30]. Пробиотики вважаються здоровими бактеріями, оскільки вони відіграють важливу роль у запобіганні колонізації потенційно патогенними мікроорганізмами травного каналу [31]. Потенційні можливості пробіотиків для імуномодулюючої дії та сприяння відновленню цілісності кишок, модуляції імунної відповіді проти вторгнених патогенів та запобігання проліферації шкідливих бактерій, крім тих, які беруть участь в основному харчуванні, були оцінені в ряді клінічних випробувань [32–24].

Рандомізоване дослідження з пробіотиками у 45 пацієнтів з ГП показало зменшення інфекційних ускладнень [35]. Незважаючи на ці перспективні результати, пробіотики не використовувались як запобіжний засіб при ГП через невеликий розмір дослідження та відсутність аналізу намірів для лікування.

У рандомізованому дослідженні [36] з 62 пацієнтами з тяжким ГП, які отримували назоеюнальне харчування, вивчали вплив лактобацил (*Lactobacillus*) (пробиотиків) на додаток до пребіотиків. Не було виявлено значних відмінностей у смертності, септичних ускладнень або поліорганної недостатності. Проте частота синдрому поліорганної недостатності та синдрому системної запальної відповіді була значно нижчою в групі із застосуванням лактобактерій.

Голландська дослідницька група з ГП повідомила у PROPATRIA — мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому в цілому було 200 пацієнтів із прогнозованим тяжким ГП, що профілактика багатобічним пробіотиком (Ecologic 641: шість пробіотичних штамів) не зменшувала ризик інфекційних ускладнень і асоціювалася з підвищеним ризиком смертності [37], хоча в цілому це поєднання пробіотичних штамів зменшило бактеріальну транслокацію [33].

Згодом рандомізоване дослідження [38], що порівнювало пробіотичну профілактику з плацебо у 298 хворих з прогнозованим тяжким ГП, не показало зниження інфекційних ускладнень. Водночас спостерігалось значне збільшення смертності

(16 проти 6 %, $p = 0,01$). Неоклюзійна мезентеріальна ішемія була діагностована у групі з пробіотиками, але не в групі плацебо (6 проти 0 %, $p = 0,004$). Аналіз підгрупи пацієнтів, які отримували пробіотики, показав, що ішемія кишок і смертність спостерігались лише у пацієнтів з одночасною поліорганною недостатністю [33]. Ретроспективне дослідження [39], де використовувалася одна й та сама суміш пробіотиків, підтвердило гіпотезу про те, що негативні ефекти пробіотиків можуть бути присутніми лише у пацієнтів з органною недостатністю: не було ніякого ефекту пробіотичного лікування у 99 пацієнтів з ГП без органної недостатності.

Наступні дослідження, що стосуються мультивидових пробіотичних добавок до ЕХ, раніше заблокованих після публікації дослідження PROPATRIA, здавалося, підтверджують результати, що не було виявлено суттєвої тенденції впливу пробіотиків на проникність кишок або ендотоксикоз при ГП [34, 40], хоча позитивний ефект спостерігався у зниженні рівня ендотоксинів [40].

Локальне дослідження 70 пацієнтів із тяжким ГП, що порівнювало ПХ, ЕХ та ЕХ з додаванням пробіотичних біфідобактерій, показало, що раннє ЕХ з біфідобактеріями призвело до зниження рівня прозапальних цитокінів, поліпшення функції травного тракту, зменшення ускладнень та скорочення перебування у лікарні пацієнтів з тяжким ГП [41]. Тринадцять рандомізованих клінічних досліджень у Китаї показали, що додавання пре-, про- і синбіотиків до ЕХ у хворих на тяжкий ГП скорочувало тривалість госпіталізації пацієнтів [42]. Ці дані вказують на можливий потенціал окремих специфічних пробіотичних штамів, які, однак, слід додатково оцінити затвердженими клінічними випробуваннями, перш ніж їх корисні ефекти можуть бути підтвержені.

Ранні вказівки на благотворний вплив синбіотиків на тяжку панкреатит-асоційовану ендотоксемію наведені у рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні 45 пацієнтів, які отримували або живі, або термічно інактивовані *Lactobacillus plantarum* 299 з добавкою вівсяного волокна на початку ЕХ. Результати підтвердили, що додаткові комбіновані пре- та пробіотики ефективні в зниженні інфікування панкреонекрозу та потреби у хірургічних втручаннях [35, 43]. Результати були надалі підтвержені та розширені масштабним дослідженням з 62 пацієнтами з Synbiotic 2000 на початку ЕХ з чотирма різними типами пребіотиків (інулін, бета-глюкан, стійкий крохмаль і пектин) та пробіотиками (чотири різних препарати лактобацил). У пацієнтів, які отримували синбіотичну терапію, знизилася частота SIRS та частота органної недостатності, це підтвердило, що раннє ЕХ з синбіотиками може запобігти дисфункції органів у пізній фазі тяжкого ГП [36]. Вплив *L.plantarum* тільки на ентеральне годування оцінювали у 76 пацієнтів з ГП. У цілому пацієнти з імунохарчуванням показали посла-

блення тяжкості захворювання, зменшення проникності кишок та кращі клінічні результати [32]. Одночасне додання препарату пребіотичного волокна до ЕХ, оцінене в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні 30 хворих на тяжкий ГП, дозволило скоротити перебування в лікарні, тривалість харчової терапії та зменшити гострофазову відповідь і загальні ускладнення порівняно зі стандартним ЕХ [44].

Глутамін

Глутамін становить 30–35 % усього амінокислотного азоту, який транспортується в плазмі і відіграє захисну роль проти токсичних ефектів циркулюючого аміаку. Крім того, він необхідний для перенесення азоту між тканинами і є попередником багатьох біологічно активних молекул (печінки, лімфоцитів, кишок, нирок) [45]. Глутамін — важлива складова внутрішньовенного та позаклітинного пулу амінокислот з імунomodуючими та антиоксидантними ефектами, а його виснаження спостерігається при захворюваннях підшлункової залози [46]. Він також може підтримувати цілісність кишок та зменшити бактеріальну транслокацію; отже, знижує системну запальну реакцію та сепсис, які спостерігаються при таких критичних захворюваннях, як ГП [16].

Раннє рандомізоване контрольоване дослідження з 28 хворими на ГП, які отримували або стандартне тотальне парентеральне харчування (ТПХ), або ізонітроген, ізокалоричне ТПХ, що містив 0,3 г/кг L-аланін-L-глутаміну, показало, що добавка глутаміну до ТПХ асоціюється зі значним збільшенням холінестерази, альбуміну, лімфоцитів при ГП, а також зниженням С-реактивного білка порівняно зі стандартним ТПХ. У хворих на ГП, які отримували глутамін, зменшувалася тривалість ТПХ з тенденцією до зменшення тривалості перебування в лікарні, що свідчить про те, що додавання глутаміну до ТПХ є корисним для пацієнтів з ГП [47]. Вплив збагаченого глутаміном (0,3 г/кг/добу) ТПХ оцінювався у 40 пацієнтів з ГП. Виявлено благотворний ефект додавання глутаміну до ТПХ при ГП зі зниженням активності ліпази в сироватці крові, активності амілази та вмісту С-реактивного білка та попередженням ускладнень у пацієнтів з ГП [47]. Пізніше ефект парентерального глутаміну на відновлення після тяжкого ГП був ретельніше вивчений у рандомізованому дослідженні з 44 пацієнтами. Парентеральне харчування з додаванням L-аланін-L-глутаміну підвищувало рівні інтерлейкіну (ІЛ)-10 у сироватці крові, покращило баланс азоту та зменшило інфекційні ускладнення у хворих на тяжкий ГП [48].

Метааналіз, що включав 12 рандомізованих досліджень із загальною кількістю 505 хворих на ГП [49], показав суттєве зниження смертності у пацієнтів, які отримували ТПХ, коли отримували глутамінну добавку (RR 0,30; 95% довірчий інтервал 0,15–0,60; $p < 0,001$).

Було встановлено, що ентеральні добавки глутаміну та аргініну у пацієнтів з ГП та прогнозова-

ним розвитком тяжкого перебігу знижували проникність кишок та зменшували рівні ендотоксину плазми на ранніх стадіях тяжкого ГП [50]. Окрім глутаміну, що додавався до ТПХ та ЕХ, також проводили внутрішньовенне введення глутаміну з раннім назоеюнальним харчуванням. У рандомізованому дослідженні 45 пацієнтів з тяжким ГП отримували глутамін або нормальний розчин амінокислоти разом з назоеюнальним харчуванням. Результати показали, що у хворих, які отримували глутамін, зменшувалася кількість інфекційних ускладнень, органної недостатності, тривалість перебування в стаціонарі та рівень смертності; але статистична суттєва різниця була відзначена лише за тривалістю перебування в лікарні [51]. Крім того, у рандомізованому дослідженні порівнювали ранню та пізню внутрішньовенну інфузію аланіл-глутамін-дипептиду у 76 пацієнтів з тяжким ГП та показали, що при ранній інфузії кращий клінічний результат: скорочення тривалості госпіталізації, зменшення інфекційних ускладнень, дисфункції органів, потреби в операційних втручаннях та смертності порівняно з пізнім лікуванням [52]. Нещодавно було показано, що додавання глутаміну у комбінації з нормальним сольовим розчином та гідроксietилкрохмалем у реанімаційні рідини було ефективнішим при знятті запалення та підтримці кишкового бар'єру у пацієнтів з тяжким ГП [53]. Два останніх метааналізи рандомізованих контрольованих досліджень показали, що добавка глутаміну призводить до значного зниження смертності та ускладнень [49, 54]. Подальший аналіз запропонував чіткі переваги для додавання глутаміну у пацієнтів, які отримували ТПХ. На відміну від цього, пацієнти з ГП, які отримували ЕХ, не потребували прийому глутаміну [49]. Пероральна добавка глутаміну не мала суттєвого впливу на проникність кишок та ендотоксичну залежність при тяжкому ГП [55]. У критичних хворих, які знаходилися на штучній вентиляції легень, глутамін, який вводився як внутрішньовенно, так і ентерально, не поліпшував клінічний перебіг, а збільшив смертність [56].

На підставі цих результатів препарати глутаміну не рекомендуються у пацієнтів з тяжким ГП, але є потреба у майбутніх дослідженнях, які повинні зосереджуватися на додаванні ентерального глутаміну.

Аргінін

Аргінін — це амінокислота, яка відіграє важливу роль в імунній функції, загоєнні ран, рості і диференціюванні клітин, а також вазодилатації. Обґрунтування додаткового введення аргініну при ГП пов'язане з його відносним дефіцитом, який може виникнути при критичних станах та сепсисі. Додаючи аргінін, пропонується збільшити рівень оксиду нітрогену з наступним поліпшенням кровотоку та перфузії тканин. Проте існує занепокоєність тим, що вазодилатація, опосередкована оксидом нітрогену, може призвести до гемодинамічної нестабільності [57]. Додатковими перевагами є на-

дання субстрату для синтезу колагену та посилення Т-клітинної функції. Поточні настанови Американського товариства з парентерального та ентерального харчування (ASPEN) не рекомендують імунопрофілактику у критичних пацієнтів, однак вказують, що безпечна доза аргініну становить від 15 до 30 г [58].

Омега-3 жирні кислоти

Довголанцюгові похідні поліненасичених жирних кислот (ЖК), зокрема ліпоксини, резолвіни та протектини, можуть мати протизапальні властивості [59]. Дієтичні поліненасичені жирні кислоти справляють імуномодулюючі та інші корисні впливи. Проспективне когортне дослідження про зв'язок споживання риби з небіліарним ГП показало, що загальне споживання риби (риб'ячого жиру і м'яса риби) може бути пов'язане зі зниженням ризику небіліарного ГП [60]. Рандомізоване проспективне клінічне дослідження, що оцінювало ентеральну суміш, збагачену ω -3 ЖК, при лікуванні хворих на тяжкий ГП підтвердило, що ЕХ, доповнене ω -3 ЖК, має клінічні переваги на підставі скорочення часу назоеюнального харчування та перебування в стаціонарі [61]. Згодом незалежні дослідження оцінили вплив ПХ з додаванням ω -3 ЖК на тяжкий ГП. Wang зі співавт. порівняли в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні 40 хворих на тяжкий ГП, які отримували ПХ з такими ж основними поживними речовинами, але різними ліпідними композиціями: жирні розчини соєвого масла/риб'ячого жиру. Дослідження показало, що у пацієнтів при ПХ з ω -3 ЖК збільшилися концентрації ейкозапентаєнової кислоти та зменшилися рівні прозапальних цитокінів разом із покращенням дихальної функції та скороченням термінів ниркової замісної терапії, що свідчить про ослаблення системної відповіді на панкреатичне та органне пошкодження [62]. Паралельне дослідження, проведене тією ж групою, в якій було зареєстровано 56 пацієнтів, які отримували ізокалорійне та ізонітрогенне ПХ з жирами усіх ω -6 ЖК або 4 : 1 ω -6 : ω -3 ЖК, показало, що ПХ, що доповнюється ω -3 ЖК, підвищує рівень ІЛ-10 і експресію антигена-DR лейкоцитів людини у хворих на тяжкий ГП [63]. Відповідно, на початковому етапі тяжкого ГП було встановлено, що парентеральне доповнення ω -3 жирною емульсією пригнічує SIRS, модулює баланс про-/протизапальних цитокінів і тим самим покращує панкреатит-асоційовані тяжкі стани [64]. В інших рандомізованих дослідженнях, у тому числі пацієнтів з панкреатитом, додавання жирних кислот було пов'язане із суттєвим зменшенням тривалості перебування у лікарні [61], значним збільшенням С-реактивного білка [65] або значно нижчими показниками APACHE II [64]. До теперішнього часу не проводилося адекватного рандомізованого дослідження з клінічно значимими результатами у пацієнтів з ГП, які отримували ентеральне харчування з добавками або без добавок омега-3 жирних кислот. На під-

ставі результатів цих досліджень харчові добавки омега-3 не рекомендуються, а потрібні подальші великі дослідження для формулювання та підтвердження корисних клінічних ефектів.

Вітаміни та антиоксиданти

Окисдаційний стрес бере участь у розвитку системних запальних реакцій при тяжкому ГП, таких як деградація глутатіону, активація ксантиноксидази та окиснення тіолу у білках. Вітаміни як важливі імунонутриєнти та антиоксиданти зворотно асоціюються з ГП [66]. Концентрації вітаміну А та вітаміну С в плазмі крові були значно нижчі у хворих на ГП, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$) [67]. Останнім часом доведено, що вітамін D, головним чином з молочних продуктів, зворотно пов'язаний з біліарним ГП [66]. Пацієнти з тяжким ГП і підтвердженим нижчим рівнем вітамінів-антиоксидантів у сироватці крові можуть отримати перевагу від добавок [68]. Вітаміни-антиоксиданти можуть відігравати додаткову роль у зниженні запалення, але до теперішнього часу цей ефект не підтверджувався в клінічних дослідженнях [69]. Мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, проведене Siritwardena зі співавт. [70], показало, що використання внутрішньовенної комбінованої антиоксидантної терапії (N-ацетилцистеїн, селен, вітамін С) не покращувало стан хворих на тяжкий ГП. Згодом інша група [71], що порівнювала антиоксидантну комбінацію з вітаміну С, N-ацетилцистеїну, антиоксидантної терапії з стандартним медичним лікуванням у ранній фазі ГП, показала, що антиоксидантні добавки можуть зменшити тривалість перебування в стаціонарі та ускладнення у пацієнтів з раннім ГП, але ця гіпотеза повинна бути підтримана за допомогою більшого клінічного дослідження. Що стосується лише вітамінної антиоксидантної терапії, то дослідження, в якому брали участь 84 пацієнти з ГП та 40 здорових людей у Китаї з високою дозою вітаміну С, продемонструвало, що він сприяє антиоксидантній здатності у пацієнтів, блокує пероксидне окиснення ліпідів та покращує клітинну імунну функцію [72]. На противагу, антиоксидантна терапія на основі кількох вітамінів (вітамін А, вітамін С і вітамін Е) в одноцентровому рандомізованому дослідженні 39 пацієнтів не виявилася корисною у пацієнтів з тяжким ГП [73]. Загалом дані, отримані до теперішнього часу щодо вітамінної терапії при ГП, були мішані і повинні бути ретельно оцінені для дозування та термінів втручання для потенційних перспективних результатів у клінічному застосуванні.

Висновки

Найпомітніше і послідовне покращення результатів пацієнтів за останнє десятиріччя було відзначено у дослідженнях, що вивчали використання ентерального харчування у хворих на гострий панкреатит, особливо при тяжкому перебігу. Наявні дані підкреслюють, що харчова підтримка з відпо-

відними поживними добавками є ключовим елементом для обмеження місцевого запалення та запобігання або лікування панкреатит-асоційованих ускладнень. Проте прогноз поживної толерантності пацієнтів з ГП залишається складним. Різні харчові добавки разом з ентеральним харчуванням становлять інтерес для оцінки у майбутніх дослідженнях та можуть призвести до перспективних результатів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Внесок авторів у написання статті

Чуклін С.М. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування;

Чуклін С.С. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті;

Шершень Г.В., Попик П.М. — переклад літературних джерел, написання статті.

Список літератури

1. Forsmark C.E. Acute pancreatitis / C.E. Forsmark, S. Swaroop Vege, C.M. Wilcox // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol. 375. — P. 1972-1981.
2. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatology.* — 2013. — Vol. 13(Suppl. 2). — P. e1-15.
3. Criddle D.N. The role of fat and alcohol in acute pancreatitis: a dangerous liaison / D.N. Criddle // *Pancreatology.* — 2015. — Vol. 15(Suppl. 4). — P. 6-12.
4. Breakdown of bioenergetics evoked by mitochondrial damage in acute pancreatitis: Mechanisms and consequences / J. Maleth, P. Hegyi, Z. Rakonczay, V. Venglovecz // *Pancreatology.* — 2015. — Vol. 15. — P. 18-22.
5. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP / R. Mukherjee, O.A. Mareninova, I.V. Odnokova [et al.] // *Gut.* — 2016. — Vol. 65. — P. 1333-1346.
6. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models / G. Biczó, E.T. Vegh, N. Shalbueva [et al.] // *Gastroenterology.* — 2018. — Vol. 154. — P. 689-703.
7. Ethanol and its non-oxidative metabolites profoundly inhibit CFTR function in pancreatic epithelial cells which is prevented by ATP supplementation / L. Judak, P. Hegyi, Z. Rakonczay [et al.] // *Pflugers Arch.* — 2014. — Vol. 466. — P. 549-562.
8. Prospective, Multicentre, Nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis / A. Párniczky, B. Kui, A. Szentesi [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11. — P. e0165309.
9. Meta-analysis of early nutrition: the benefits of enteral feeding compared to a nil per os diet not only in severe, but also in mild and moderate acute pancreatitis / K. Márta, N. Farkas, I. Szabó [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — Vol. 17. — P. 1691.
10. Effects of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis / M.A. Muftuoglu, S. Isikgor, S. Tosun, A. Saglam // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 60. — P. 464-468.

11. Probiotic agent *Saccharomyces boulardii* reduces the incidence of lung injury in acute necrotizing pancreatitis induced rats / M. Karen, O. Yuksel, N. Akyurek [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2010. — Vol. 160. — P. 139-144.
12. Barraud D. Impact of the administration of probiotics on mortality in critically ill adult patients a meta-analysis of randomized controlled trials / D. Barraud, P.E. Bollaert, S. Gibot // *Chest.* — 2013. — Vol. 143. — P. 646-655.
13. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. Gou, Z. Yang, T. Liu [et al.] // *Crit. Care.* — 2014. — Vol. 18. — P. R57.
14. Thomson A. Nutritional therapy in acute pancreatitis — time to take stock / A. Thomson, K. Subramaniam, A. Davies // *Nutrition.* — 2012. — Vol. 28. — P. 731-732.
15. The role of omega-3 fatty acids in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / Q.C. Lei, X.Y. Wang [et al.] // *Nutrients.* — 2015. — Vol. 7. — P. 2261-2273.
16. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / T. Jafari, A. Feizi, G. Askari, A.A. Fallah // *Clin. Nutr.* — 2015. — Vol. 34. — P. 35-43.
17. Redox signaling in acute pancreatitis / S. Perez, J. Pereda, L. Sabater, J. Sastre // *Redox Biol.* — 2015. — Vol. 5. — P. 1-14.
18. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review / P.J. Lodewijckx, M.G. Besselink [et al.] // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 10. — P. 571-580.
19. Reddy B.R. Enteral nutrition: whom, why, when, what and where to feed? / B.R. Reddy // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* — 2015. — Vol. 82. — P. 53-59.
20. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study / L.E. Tiengou, R. Gloro, J. Pouzoulet [et al.] // *JPEN.* — 2006. — Vol. 30. — P. 1-5.
21. Efficacy of enteral nutrition for the treatment of pancreatitis using standard enteral formula / D. Makola, J. Krenitsky, C. Parrish [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 2347-2355.
22. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis / A.C. Windsor, S. Kanwar, A.G. Li [et al.] // *Gut.* — 1998. — Vol. 42. — P. 431-435.
23. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis / G. Puelis, G. Selga, E. Austrums, A. Kaminski // *Nutrition.* — 2001. — Vol. 17. — P. 91-94.
24. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis / M.S. Petrov, B.P. Loveday, R.D. Pylypchuk [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96. — P. 1243-1252.
25. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis / G. Poropat, V. Giljaca, G. Hauser, D. Štimac // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Vol. 3. — CD010605.
26. Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study / A. Endo, A. Shiraishi, K. Fushimi [et al.] // *Ann. Intensive Care.* — 2018. — Vol. 8. — P. 69.
27. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis / J.M. Mirtallo, A. Forbes, S.A. McClave [et al.] // *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2012. — Vol. 36. — P. 284-291.
28. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas / R. Meier, J. Ockenga, M. Pertkiewicz [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 25. — P. 275-284.
29. McClave S.A. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition / S.A. McClave, D.K. Heyland // *Nutr. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 24. — P. 305-315.
30. Singh P. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding / P. Singh, P.K. Garg // *Indian J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 35. — P. 153-166.
31. Recent advances in probiotics as live biotherapeutics against gastrointestinal diseases / R.K. Kota, R.R. Ambati, A.K. Yalukurthi [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2018 Jul 16.
32. Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis / H.L. Qin, J.J. Zheng, D.N. Tong [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 62. — P. 923-930.
33. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis / M.G. Besselink, H.C. van Santvoort, W. Renooij [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 250. — P. 712-719.
34. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial / B. Sharma, S. Srivastava, N. Singh [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 45. — P. 442-448.
35. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis / A. Oláh, T. Belágyi, A. Issekutz [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2002. — Vol. 89. — P. 1103-1107.
36. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study / A. Oláh, T. Belágyi, L. Pátó [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2007. — Vol. 54. — P. 590-594.
37. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949] / M.G. Besselink, H.M. Timmerman, E. Buskens [et al.] // *BMC Surg.* — 2004. — Vol. 4. — P. 12.
38. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M.G. Besselink, H.C. van Santvoort, E. Buskens [et al.] // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371. — P. 651-659.
39. Probiotic treatment with Probioflora in patients with predicted severe acute pancreatitis without organ failure / M.C. van Baal, P. Kohout, M.G. Besselink [et al.] // *Pancreatol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 458-462.
40. Probiotics in acute pancreatitis — a randomised, placebo-controlled, double-blind study / J. Lata, J. Juránková, O. Stiburek [et al.] // *Vnitr. Lek.* — 2010. — Vol. 56. — P. 111-114 (in Czech.).
41. The effects of early enteral nutrition with addition of probiotics on the prognosis of patients suffering from severe acute pancreatitis / L.H. Cui, X.H. Wang, L.H. Peng [et al.] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* — 2013. — Vol. 25. — P. 224-228 (in Chinese).
42. Supplemented Use of Pre-, Pro-, and Synbiotics in Severe Acute Pancreatitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials / X. Tian, Y.P. Pi, X.L. Liu [et al.] // *Front. Pharmacol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 690.
43. Kecskés G. Early jejunal nutrition with combined pre- and probiotics in acute pancreatitis — prospective, randomized, dou-

- ble-blind investigations / G. Kecskés, T. Belágyi, A. Oláh // *Magy Seb.* — 2003. — Vol. 56. — P. 3-8 (in Hungarian).
44. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study / T. Karakan, M. Ergun, I. Dogan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 2733-2737.
45. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis / A.R. van Zanten, R. Dhaliwal, D. Garrel, D.K. Heyland // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 294.
46. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review / S.S. Monseni Salehi Monfared, H. Vahidi, A.H. Abdolghaffari [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 4481-4490.
47. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis / J. Ockenga, K. Borchert, K. Rifai [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 21. — P. 409-416.
48. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis / C. Fuentes-Orozco, G. Cervantes-Guevara, I. Mucino-Hernández [et al.] // *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2008. — Vol. 32. — P. 403-411.
49. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / V. Asrani, W.K. Chang, Z. Dong [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 468-474.
50. Effects of enteral nutrition supplemented with glutamine and arginine on gut barrier in patients with severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial / X.X. Huang, X.P. Wang, J.J. Ma [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2008. — Vol. 88. — P. 2407-2409 (in Chinese).
51. Intravenous glutamine and early nasojejunal nutrition in severe acute pancreatitis — a prospective randomized clinical study / N. Hajdu, T. Belágyi, A. Issekutz [et al.] // *Magy Seb.* — 2012. — Vol. 65. — P. 44-51.
52. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage / P. Xue, L.H. Deng, Q. Xia [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 474-478.
53. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis / G. Zhao, J.G. Zhang, H.S. Wu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 2044-2052.
54. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: a meta-analysis / S.M. Jeurnink, M.M. Nijs, H.A. Prins [et al.] // *Pancreatol.* — 2015. — Vol. 15. — P. 203-208.
55. Effect of oral glutamine supplementation on gut permeability and endotoxemia in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial / N. Singh, S.K. Mishra, V. Sachdev [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43. — P. 867-873.
56. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients / D. Heyland, J. Muscedere, P.E. Wischmeyer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2013. — Vol. 368. — P. 1489-1497.
57. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis / R.P. Doley, T.D. Yadav, J.D. Wig [et al.] // *JOP.* — 2009. — Vol. 10. — P. 157-162.
58. When is it appropriate to use arginine in critical illness? / J.J. Patel, K.R. Miller, C. Rosenthal [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* — 2016. — Vol. 31. — P. 438-444.
59. Skulas-Ray A.C. Omega-3 fatty acids and inflammation: a perspective on the challenges of evaluating efficacy in clinical research / A.C. Skulas-Ray // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* — 2015. — Vol. 116-117. — P. 104-111.
60. Fish consumption and risk of non-gallstone-related acute pancreatitis: a prospective cohort study / V. Oskarsson, N. Orsini, O. Sadr-Azodi, A. Wolk // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2015. — Vol. 101. — P. 72-78.
61. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis — a prospective randomized clinical trial / N. Laszity, J. Hamvas, L. Biro [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 24. — P. 198-205.
62. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study / X. Wang, W. Li, N. Li, J. Li // *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2008. — Vol. 32. — P. 236-241.
63. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in severe acute pancreatitis patients and effects on immune function and infectious risk: a randomized controlled trial / X. Wang, W. Li, F. Zhang [et al.] // *Inflammation.* — 2009. — Vol. 32. — P. 304-309.
64. Regulation of omega-3 fish oil emulsion on the SIRS during the initial stage of severe acute pancreatitis / J. Xiong, S. Zhu, Y. Zhou [et al.] // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* — 2009. — Vol. 29. — P. 35-38.
65. A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis / C.B. Pearce, S.A. Sadek, A.M. Walters [et al.] // *JOP.* — 2006. — Vol. 7. — P. 361-371.
66. Dietary factors reduce risk of acute pancreatitis in a large multiethnic cohort / V.W. Setiawan, S.J. Pandol, J. Porcel [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 15. — P. 257-265.
67. Dynamics of antioxidants in patients with acute pancreatitis and in patients operated for colorectal cancer: a clinical study / F. Musil, Z. Zadak, D. Solichova [et al.] // *Nutrition.* — 2005. — Vol. 21. — P. 118-124.
68. Nutritional strategies in severe acute pancreatitis: a systematic review of the evidence / A. Al Samaraee, I.J. McCallum, P.E. Coyne, K. Seymour // *Surgeon.* — 2010. — Vol. 8. — P. 105-110.
69. Esrefoglu M. Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis / M. Esrefoglu // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18. — P. 5533-5541.
70. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (N-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis / A.K. Siriwardena, J.M. Mason, S. Balachandra [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1439-1444.
71. Effect of antioxidant therapy on hospital stay and complications in patients with early acute pancreatitis: a randomised controlled trial / J. Sateesh, P. Bhardwaj, N. Singh, A. Saraya // *Trop. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 201-206.
72. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms / W.D. Du, Z.R. Yuan, J. Sun [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9. — P. 2565-2569.
73. Safety and efficacy of vitamin-based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial / D. Bansal, A. Bhalla, D.K. Bhasin [et al.] // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 174-179.

Чуклин С.Н., Чуклин С.С., Шершень Г.В., Попик П.М.
Львовская областная клиническая больница, г. Львов, Украина

Формула энтерального питания у больных с тяжелым острым панкреатитом

Резюме. Несмотря на отсутствие специальной терапии больных острым панкреатитом, последние достижения, которые используют неспецифические ранние методы лечения, привели к улучшению результатов. Эти результаты получены из исследований по применению регидратации, анальгезии, профилактических антибиотиков и ограничения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии у пациентов с сопутствующим острым холангитом. Однако самое заметное и последовательное улучшение результатов пациентов за последнее десятилетие было отмечено в исследованиях, изучавших использование искусственного питания, как энтерального, так и парентерального, у больных острым панкреатитом. Имеющиеся данные, учитывая современное состояние патофизиологии острого панкреатита,

подчеркивают, что пищевая поддержка с соответствующими питательными добавками является ключевым элементом для ограничения местного воспаления и предотвращения или лечения панкреатит-ассоциированных осложнений. Данный обзор литературы, полученной из базы Pubmed, сосредотачивается на последних достижениях по оптимальной стратегии энтерального питания у больных с тяжелым острым панкреатитом, а также роли пищевых добавок, таких как пробиотики, пребиотики, синбиотики, глутамин, аргинин, омега-3 жирные кислоты и витамины, для оценки улучшения результатов лечения этих пациентов и перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: острый панкреатит; энтеральное питание; пищевые смеси; пищевые добавки

S.M. Chuklin, S.S. Chuklin, G.V. Shershen, P.M. Popyk
Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Formula of enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis

Abstract. Despite the absence of special therapy in the treatment of patients with acute pancreatitis, recent advances that use nonspecific early treatments have resulted in improved outcomes. These results are derived from studies on the use of rehydration, analgesia, prophylactic antibiotics and the limitation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with concomitant acute cholangitis. However, a marked and consistent improvement in patient outcomes over the past decade has been noted in researches that have studied the use of artificial nutrition, both enteral and parenteral, in patients with acute pancreatitis. The available data, taking into account the current state of the pathophysiology of acute pancreatitis,

emphasize that nutritional support with appropriate nutritional supplements are key elements for limiting local inflammation and preventing or treating pancreatitis-associated complications. This review of the literature obtained from the PubMed database focuses on the latest advances in the optimal enteral feeding strategy in patients with severe acute pancreatitis, as well as the role of nutritional supplements such as probiotics, prebiotics, synbiotics, glutamine, arginine, omega-3 fatty acids and vitamins, to evaluate the improvement of treatment outcomes for these patients and the prospects for further research.

Keywords: acute pancreatitis; enteral nutrition; nutrients; nutritional supplements