

Прогностические тесты непереносимости постпилорического энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита

О. Г. Сивков^{1*}, И. Н. Лейдерман², А. О. Сивков³, А. А. Колчанов³, Г. Д. Башлыков³

¹ Тюменский кардиологический научный центр, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Россия, 625026, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2,

³ Медико-санитарная часть «Нефтяник», Россия, 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 8, стр. 1

Для цитирования: О. Г. Сивков, И. Н. Лейдерман, А. О. Сивков, А. А. Колчанов, Г. Д. Башлыков. Прогностические тесты непереносимости постпилорического энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 11–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-11-20> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель. Оценить эффективность постпилорического питания в раннюю фазу острого панкреатита с предикторами тяжелого течения с помощью теста абсорбции ацетаминофена и скорости опорожнения желудка.

Материалы и метод. Выполнили открытое наблюдательное проспективное когортное исследование в отделении реанимации и интенсивной терапии АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени с ноября 2012 г. по октябрь 2018 г. Критерии включения: диагноз острого панкреатита и наличие предиктора тяжелого течения. Скорость эвакуации содержимого из желудка оценивали оригинальным способом с помощью сонографии, через 30 мин и 60 мин после введения в него 200 мл воды измеряли объем жидкости. Тест абсорбции ацетаминофена выполняли следующим образом: 0,5 г препарата вводили в назоеюнальный зонд, установленный с помощью эндоскопа на 30–40 см дистальнее связки Трейца, спустя 5–20 мин определяли концентрацию препарата в крови.

Результаты. Объем жидкости в желудке на 60 минуте (отношение шансов (ОШ) — 1,049, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,028–1,07, $p < 0,001$ с площадью под кривой (AUC) 0,921, 95% ДИ 0,808–0,944, с порогом отсечения 73,5) позволил статистически значимо прогнозировать остаточный объем желудка ≥ 500 мл/сут и непереносимость энтерального питания в назоеюнальный зонд (ОШ — 1,023, 95% ДИ 1,009–1,036, $p = 0,001$ с AUC 0,752, 95% ДИ 0,629–0,875, с порогом отсечения 79,5). Тест абсорбции ацетаминофена в тонкий кишечник не способен статистически значимо предсказать остаточный объем желудка ≥ 500 мл/сут для всего начального периода заболевания. Тест абсорбции ацетаминофена позволил статистически значимо прогнозировать непереносимость энтерального питания в назоеюнальный зонд только у пациентов с тяжелой формой острого панкреатита (ОШ — 0,834, 95% ДИ 0,733–0,949, $p < 0,001$ с AUC 0,894, 95% ДИ 0,770–0,1 с порогом отсечения 14,6).

Заключение. На протяжении всего начального периода острого панкреатита объем жидкости в желудке, определенный на 60-й мин после введения в него 200 мл воды, позволяет с очень хорошим и отличным качеством прогнозировать остаточный объем в желудке ≥ 500 мл/сут. Тест абсорбции ацетаминофена в тонкий кишечник обладает очень хорошим и отличным качеством прогноза непереносимости постпилорического питания только для пациентов с тяжелой формой острого панкреатита.

Ключевые слова: панкреатит; энтеральное питание; непереносимость питания; сонография желудка; ацетаминофен

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic Tests of Intolerance to Postpyloric Feeding in Early Acute Pancreatitis

Oleg G. Sivkov^{1*}, Ilya N. Leyderman², Alexey O. Sivkov³, Anatoly A. Kolchanov³, Georgy D. Bashlykov³

¹ Tyumen Research Center for Cardiology, branch of the Tomsk National Research Medical RAS Center, 111 Melnikaite Str., 625026 Tyumen, Russia

² V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, 2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

³ Medical and Sanitary Unit «Neftyanik», 8 Yuri Semovskikh Str., Bldg. 1, 625000 Tyumen, Russia

Адрес для корреспонденции:

Олег Геннадьевич Сивков
E-mail: sivkovog@mail.ru

Correspondence to:

Oleg G. Sivkov
E-mail: sivkovog@mail.ru

Summary

Aim. To evaluate the effectiveness of postpyloric feeding in early predicted severe acute pancreatitis using acetaminophen absorption test and gastric emptying rate.

Material and methods. An open observational prospective cohort study in the intensive care unit of OAO «Neftyanik» hospital in the city of Tyumen, Russia, from November 2012 to October 2018 was performed. All included patients were diagnosed with predicted severe acute pancreatitis (inclusion criterion). The rate of gastric emptying was assessed using an original ultrasound technique which involved measuring the fluid volume 30 min and 60 min after administering of 200 mL aliquote of water into the stomach. Acetaminophen absorption test was performed according to the following procedure: 0.5 g of acetaminophen was administered through the nasojunal tube placed 30–40 cm distal to the Treitz ligament using endoscope, the blood level of the drug was measured 5–20 min later.

Results. Gastric fluid volume at 60 min (OR=1.049, 95% CI: 1.028–1.07, $P<0.001$ with AUC=0.921, 95% CI: 0.808–0.944 and cutoff value of 73.5) was a significant predictor of residual gastric volume ≥ 500 mL/d and intolerance to enteral feeding through the nasojunal tube (OR=1.023, 95% CI: 1.009–1.036, $P=0.001$ with AUC 0.752, 95% CI: 0.629–0.875, with cutoff value of 79.5). The acetaminophen small intestine absorption test was reliable in predicting the residual gastric volume ≥ 500 mL/d for the early period of disease. The acetaminophen absorption test was a significant predictor of intolerance to enteral feeding through the nasojunal tube only in patients with severe acute pancreatitis (OR=0.834, 95% CI: 0.733–0.949, $P<0.001$ with AUC=0.894, 95% CI: 0.770–0.1 with cutoff value of 14.6).

Conclusion. Throughout the early period of acute pancreatitis, gastric fluid volume measured 60 min after the administration of 200 mL of water, accurately predicts the residual gastric volume ≥ 500 mL/day. Acetaminophen absorption test in the small intestine can reliably predict intolerance to postpyloric feeding only for patients with severe acute pancreatitis.

Keywords: pancreatitis; enteral feeding; feeding intolerance; gastric ultrasound; acetaminophen

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Обязательным спутником начальной фазы острого панкреатита (ОП) является острое повреждение желудочно-кишечного тракта, в результате которого может развиваться синдром непереносимости питания (НП), состояние, при котором адекватное энтеральное питание невозможно по какой-либо клинической причине (рвота, высокие остаточные желудочные объемы (ООЖ), диарея, вздутие живота, желудочно-кишечное кровотечение, наличие кишечно-кожных свищей и т. д.) [1]. Не существует единого, четко сформулированного симптомокомплекса и количественных характеристик, способных верифицировать и ранжировать НП. Энтеральная доставка нутриентов может быть осуществлена через назогастральный (НГ) или назоеюнальный (НЕ) зонд. Большинство работ, посвященных раннему энтеральному питанию (ЭП) при ОП выполнено до выделения в 2012 г. новой формы ОП — умеренно тяжелой (УТОП) [2]. Известно, что форма заболевания существенно влияет на непереносимость ЭП в ранний период ОП [3], а существующие предикторы тяжелого течения не всегда способны правильно предсказать, в какой форме будет протекать заболевание [4], что существенно затрудняет выбор способа доставки нутриентов. Считается, что НП есть, если ЭП составляет менее 20 ккал/кг массы тела в день за первые 72 ч или его необходимо прекратить по каким-либо причинам [1]. В настоящее время существует достаточно методов, способных оценить эвакуаторную способность желудка у тяжелобольных [5]. Од-

нако только один из них — тест абсорбции парацетамола позволяет оценить не только эвакуационную способность желудка, но и возможность кишечника всасывать нутриенты [6, 7], так как известно, что даже при минимальных функциональных изменениях кишечника снижается его способность абсорбировать питательные вещества, лекарственные препараты и, в частности, ацетаминофен [8]. При наличии необходимого оборудования не вызывает сложности установить назоеюнальный зонд дистальнее связки Трейца на 30–50 см и заполнить просвет тонкого кишечника питанием, однако метода, способного определить, в какой мере оно усвоится, нет. Поиск простого, воспроизводимого в повседневной клинической практике теста, способного определить переносимость постпилорического питания в раннюю фазу острого панкреатита с предикторами тяжелого течения, определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования — оценить переносимости постпилорического питания в раннюю фазу острого панкреатита с предикторами тяжелого течения с помощью теста абсорбции ацетаминофена и скорости опорожнения желудка.

Материал и методы

Выполнили открытое обсервационное проспективное когортное исследование в отделении реанимации и интенсивной терапии АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени с ноября 2012 г. по октябрь 2018 г.

Критериями включения были: диагноз ОП и наличие хотя бы одного предиктора тяжелого течения.

Критерии исключения: возраст более 80 лет, хронические заболевания в терминальной стадии, панкреатогенный шок, лактат > 4 ммоль/л, необходимость использования адреномиметиков для поддержания среднего артериального давления > 70 мм рт. ст., печеночная недостаточность, непереносимость ацетаминофена (парацетамола). Диагноз ОП устанавливали по характерной клинической картине, подтвержденной лабораторными и инструментальными методами исследования [2]. В качестве предикторов, ассоциирующихся с развитием тяжелых форм ОП, рассматривали: С-реактивный белок (C-reactive protein — CRP) > 150 мг/л, тяжесть по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II > 8 и тяжесть по шкале SOFA > 2 баллов [9]. Скорость эвакуации содержимого из желудка оценивали два реаниматолога оригинальным способом с помощью сонографии с 08.00 до 12:00, которые прошли 6-часовую практику по методике УЗИ органов желудочно-кишечного тракта. Пациенту устанавливали назогастральный зонд (НГЗ), в положении лежа на спине с приподнятым головным концом на 30°, опорожняли желудок и затем в него вводили 200 мл воды. Сразу после введения, а затем спустя 30 и 60 минут ультразвуковым портативным сканером Mindray M7 («Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd», Китай), конвексным датчиком С 5-2 s в В-режиме проводили осмотр желудка в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, поперечной и продольной, с последующим расчетом объема (мл) по формуле $A \times B \times C \times 0,523$. После последнего определения объема проводили эвакуацию желудочного содержимого через НГЗ и выполняли тест абсорбции ацетаминофена (ААТ): через установленный фиброгастроуденоскопом на 30–50 см дистальнее связки Трейца назоюнальный зонд диаметром 7 СН вводили 0,5 г ацетаминофена («Перфалган» — действующее вещество парацетамол, производитель «Бристол-Майерс Сквибб», Франция) затем в интервале с 5-й по 20-ю минуту после введения препарата забирали 5 мл венозной крови [10] и на иммуноферментном анализаторе AxSYM «ABBOT Laboratories» USA, используя технологию флуоресцентного поляризационного иммуноанализа, определяли концентрацию ацетаминофена в сыворотке крови. В дальнейшем регистрировали баланс введенного (вода + питание) и выделившегося по НГЗ за сутки. Стандартную изокалорическую, обогащенную пищевыми волокнами смесь для ЭП, (Нутрикомп Стандарт Файбер, ББраун, Германия) в зонд вводили капельно. Дополнительно, при необходимости пациент мог пить воду. В качестве критериев непереносимости питания использовали: сброс по НГЗ ≥ 500 мл моментно или за сутки, усиление болевого синдрома, вздутие живота, диарея (жидкий стул более 3 раз в стуки), тошноту и рвоту. При возникновении явлений непереносимости скорость введения смеси уменьшали на 50% или прекращали введение. В дальнейшем, после купирования симптомов непереносимости питания, скорость постепенно увеличивали до долж-

ной. Всем, кто был прооперирован, выполняли дренирование брюшной полости лапароскопическим доступом под тотальной внутривенной анестезией с миоплегией и искусственной вентиляцией легких. Исследование выполняли при условии, чтобы после операции прошло > 6 ч. В исследование включили 39 больных, у некоторых тесты выполнили от одного до трех раз. Сформировали 6 групп показателей: первую составили все случаи наблюдений ($n=62$), во вторую вошли исследования, выполненные в первые сутки поступления в ОРИТ ($n=17$), третью — на вторые, третьи сутки ($n=23$), четвертую — на четвертые, пятые сутки ($n=22$), пятую — исследования у пациентов с последующим развитием тяжелой формы заболевания ($n=34$), шестую — у пациентов с умеренно тяжелой формой ($n=28$). Время после последнего приема парацетамола составляло более 24 ч.

Статистическую обработку материала выполнили пакетом программ SPSS — 26. После проверки на нормальность распределения, с применением критерия Шапиро-Уилка, результаты в виде среднего значения со средне квадратичным отклонением $M \pm \sigma$ или медианы с квартилями Me , [Q25; Q75]. Для сравнения групп использовали параметрические и непараметрические критерии. С помощью метода логистической регрессии выделили показатели, обладающие прогностической значимостью. Оценку совокупной объясненной дисперсии проводили методом R-квадрат Нэйджелкерка, указывали константу регрессионного уравнения. Разделительную способность показателя определили с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic) на основании максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Качество модели оценивали по экспертной шкале значений Area Under Curve (AUC); 0,9–1,0 — отличное, 0,8–0,9 — очень хорошее, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее, 0,5–0,6 — неудовлетворительное. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Из представленных данных в табл. 1 видно, что число мужчин было больше, чем женщин, ИВЛ применяли только у 8 пациентов, число больных, у которых в последующем развилась тяжелая форма заболевания, практически не отличалась от тех, у кого острый панкреатит проходил в умеренно-тяжелой форме. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела. Вторая, третья и четвертая группы сопоставимы по тяжести состояния (APACHE II, SOFA). Пациенты в группе с последующим тяжелым течением статистически значимо были тяжелее, чем больные с умеренно-тяжелой формой. Доля пациентов, которым проводили исследование в период от 6 до 12 ч после операции, составила 43,5%.

Самым частым этиологическим фактором заболевания был алиментарный (30,6%), (табл. 2). Гипертоническая болезнь занимала первое ме-

Таблица 1. Клинические и лабораторные данные пациентов в группах.

Показатель	Значения показателей в группах							P (для групп 5, 6)
	1 (n=62)	2 (n=17)	3 (n=23)	4 (n=22)	P (для групп 2-4)	5 (n=34)	6 (n=28)	
Пол, м/ж	43/19	11/6	16/7	16/6		20/14	23/5	
Возраст, лет	50 [37; 58]	46,4±12,4	52 [37; 58]	52 [37; 58]	0,919 ^e	56 [44; 58]	44,4±13,5	0,103 ^g
Шапиро–Уилка	<0,001	0,351	0,043	0,041		<0,001	0,103	
ИМТ ^a , кг/м ²	29,3 [24,1; 31,1]	27,6±4,8	28,3±4,4	28,1±4,6	0,954 ^f	29,6 [26,1; 30,9]	29,0 [24,1; 32,8]	0,635 ^g
Шапиро–Уилка	0,003	0,6	0,236	0,131		0,001	0,01	
APACHE-II ^b , балл	10 [7; 13]	8,9±4,3	11,1±4,8	9 [6; 13]	0,447 ^e	12 [10; 15]	7,3±3,3	<0,001 ^g
Шапиро–Уилка	<0,001	0,716	0,159	<0,001		0,001	0,091	
SOFA ^c , балл	2 [1; 3]	2 [1; 2]	2,5 [2; 4]	2 [0; 4]	0,142 ^e	3 [2; 4]	1 [0; 2]	<0,001 ^g
Шапиро–Уилка	<0,001	0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
СРБ ^d мг/л	154,3±58,8	94,7±52,0	179±40,3	175,5±46,9	0,001 ^f	168,3±57,1	137,9±57,5	0,038 ^h
Шапиро–Уилка	0,175	0,626	0,116	0,31		0,404	0,441	
Искусственная вентиляция легких, n (%)	8/(12,9)	1(5,9)	3(13)	4(18,2)	0,324 ⁱ	9 (26,5)	0 (0)	0,003 ⁱ
Течение, тяжелое/умеренно тяжелое, n (%)	34/28 (54/46)	9/8 (53/47)	13/10 (56/44)	12/10 (55/45)	0,974 ^j	34/0 (100/0)	0/28 (0/100)	—
Операции от 6 до 12 ч до исследования	27 (43,5)	7 (41,2)	9 (39,1)	2 (9,1)	0,037 ⁱ	9 (26,5)	9 (32,1)	0,78 ⁱ

Примечание. ^a — индекс массы тела; ^b — Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; ^c — Sequential Organ Failure Assessment; ^d — C-reactive protein — CRP; ^e — критерий Краскела-Уоллиса; ^f — ANOVA; ^g — U-Манна-Уитни; ^h — *t*-критерий Стьюдента; ⁱ — точный критерий Фишера; ^j — Хи-квадрат Пирсона.

Самым частым этиологическим фактором заболевания был алиментарный (30,6%), (табл. 2). Гипертоническая болезнь занимала первое место по частоте встречаемости в качестве сопутствующей патологии (46,8%) (табл. 2).

Таблица 2. Частота этиологических и коморбидных факторов в группах.

Показатель	Значения показателей в группах							P (для групп 5, 6)
	1 (n=62)	2 (n=17)	3 (n=23)	4 (n=22)	P (для групп 2-4)	5 (n=34)	6 (n=28)	
Желчекаменная болезнь, n (%)	5 (8,1)	1 (5,9)	2 (8,7)	2 (9,1)	0,926 ^b	5 (14,7)	0 (0)	0,058 ^a
Алиментарный, n (%)	19 (30,6)	9 (52,9)	13 (56,5)	13 (59,1)	0,929 ^b	19 (55,8)	16 (57,1)	1,0 ^b
Алкоголь, n (%)	35 (56,5)	6 (35,3)	7 (30,4)	6 (27,3)	0,865 ^b	10 (29,4)	9 (32,1)	1,0 ^a
Другая, n (%)	3 (4,8)	1 (5,9)	1 (4,3)	1 (4,5)	0,972 ^b	0	3 (10,7)	0,87 ^a
Гипертоническая болезнь, n (%)	29 (46,8)	7 (41,1)	11 (47,8)	11 (50,0)	0,854 ^b	20 (58,8)	9 (32,1)	0,044 ^a
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	13 (20,9)	3 (17,6)	5 (21,7)	5 (22,7)	0,922 ^b	10 (29,4)	3 (10,7)	0,116 ^a
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	11 (17,7)	3 (17,6)	3 (13,0)	3 (13,6)	0,91 ^b	6 (17,6)	3 (10,7)	0,317 ^a
Сахарный диабет II типа, n (%)	3 (4,8)	1 (5,9)	2 (8,7)	2 (9,1)	0,924 ^b	5 (14,7)	0 (0)	0,243 ^a
Другие заболевания, n (%)	3 (4,8)	1 (5,9)	1 (4,3)	1 (4,5)	0,972 ^b	0	3 (10,7)	0,087 ^a

Примечание. ^a — точный критерий Фишера; ^b — Хи-квадрат Пирсона.

сто по частоте встречаемости в качестве сопутствующей патологии (46,8%) (табл. 2).

Объем введенного питания в НЕЗ в четвертой группе был статистически значимо больше, чем во второй и третьей группах, но объем выпитого, суточный сброс по НГЗ и суточный баланс введенного энтерально за сутки и выделившегося по НГЗ между группами статистически значимо не отличался (табл. 3). Объем жидкости в желудке при проведении пробы на эвакуацию воды из желудка на 30 и 60 минутах, а также результаты ААТ статистически значимо не отличались между второй, третьей и четвертой группами. Значения в пятой группе (пациенты только с ТОП) статистически значимо отличались от полученных у больных с УТОП по следующим параметрам: баллам шкал APACHE II,

SOFA, концентрации СРБ, доле пациентов с гипертонической болезнью, частоте ИВЛ, вздутия живота, сброса по НГЗ > 500 мл/сут, объему, введенному в желудок, балансу по НГЗ за сутки, остаточному объему в желудке при проведении пробы на эвакуацию воды из желудка на 30-й и 60-й минутах и результатам ААТ (табл. 1–3).

С учетом полученных результатов сформировали бинарную модель, в которой в качестве зависимой переменной выбрали показатель — сброс по НГЗ > 500 мл/сут.

Во всех группах, кроме четвертой, процент правильных ответов был выше в моделях, где в качестве независимого критерия были V30 и V60 мин. Модель, где в качестве зависимой переменной выступал ААТ, была статистически значима только в первой группе

Таблица 3. Симптомы и тесты, оценивающие переносимость и баланс энтерального питания.

Показатель	Значения показателей в группах						P (для групп 5, 6)	
	1 (n=62)	2 (n=17)	3 (n=23)	4 (n=22)	5 (n=34)	6 (n=28)		
Боль, n (%)	20 (32,3)	9 (47,1)	2 (8,7)	2 (9,1)	0,003 ^f	8 (23,5)	4 (14,3)	0,521 ^e
Тошнота, рвота, n (%)	39 (62,9)	11 (64,7)	6 (26,1)	6 (27,3)	0,022 ^f	16 (47,1)	7 (25)	0,113 ^e
Вздутие живота, n (%)	37 (59,7)	3 (17,6)	8 (34,8)	8 (36,4)	0,392 ^f	18 (52,9)	1 (3,6)	<0,001 ^e
Диарея, n (%)	1 (1,61)	1 (5,9)	0	0	0,26 ^f	0 (0)	1 (3,6)	0,456 ^e
Сброс >500 мл/сут, n (%)	25 (40,3)	9 (52,9)	9 (39,1)	7 (31,8)	0,224 ^f	20 (58,8)	6 (21,4)	0,004 ^e
Хоть 1 клинический признак непереносимости питания, n (%)	36 (58)	16 (94,1)	11 (47,8)	9 (40,9)	0,002 ^f	25 (73,5)	11 (39,3)	0,007 ^e
Кол-во жидкости в желудке после введения 200 мл воды	196 [186; 210]	194 [186; 219]	198 [194; 205]	192 [184; 210]	0,466 ^a	197 [189; 210]	198,1±16,8	0,432 ^c
Шапиро–Уилка	0,003	0,031	0,31	0,039	—	0,014	0,056	—
V30, мл	119,8±26,8	124,5±30,8	123,7±24,3	112±25,5	0,262 ^b	130,2±24,2	107,5±24,8	0,001 ^d
Шапиро–Уилка	0,708	0,928	0,694	0,802	—	0,592	0,781	—
V60, мл	25 [0; 101]	84 [0; 104]	25 [0; 101]	0 [0; 84]	0,256 ^a	84 [0; 104]	0 [0; 12]	0,001 ^c
Шапиро–Уилка	<0,001	0,006	<0,001	<0,001	—	0,001	<0,001	—
AAT, мкг/мл	17,2±9,1	18,8±9,9	16,7±7,1	16,6±10,4	0,734 ^b	10,4 [7,1; 18,3]	22,2±6,7	<0,001 ^c
Шапиро–Уилка	0,211	0,694	0,474	0,389	—	0,02	0,108	—
Выпил, мл/сут	300 [250; 500]	250 [250; 500]	300 [250; 350]	325 [250; 500]	0,717 ^a	450 [250; 500]	275 [250; 300]	0,007 ^c
Шапиро–Уилка	<0,001	<0,001	0,002	0,003	—	<0,001	<0,001	—
Введено назоеюнально, мл/сут	500 [500; 700]	500 [350; 500]	500 [500; 500]	750 [700; 750]	<0,001 ^a	500 [500; 700]	500 [500; 750]	0,282 ^c
Шапиро–Уилка	0,001	0,015	<0,001	<0,001	—	0,008	0,043	—
Сброс по назогастральному зонду, мл/сут	350 [150; 1000]	650 [50; 1000]	300 [75; 950]	275 [180; 1100]	0,73 ^a	722±482	175 [50; 400]	0,001 ^c
Шапиро–Уилка	<0,001	0,02	0,005	0,001	—	0,092	<0,001	—
Баланс между введенным энтерально и сбросом по назогастральному зонду, мл/сут	500 [-50; 800]	173,5±469	525 [-50; 800]	750 [-50; 950]	0,065 ^a	0 [-100; 500]	800 [575; 837]	0,014 ^c
Шапиро–Уилка	0,001	0,063	0,031	0,038	—	0,012	<0,001	—

Примечание. ^a — критерий Краскела–Уоллиса; ^b — ANOVA; ^c — *U*-Манна–Уитни; ^d — *t*-критерий Стьюдента; ^e — точный критерий Фишера; ^f — Хи-квадрат Пирсона; V30 — объем жидкости в желудке спустя 30 мин; V60 — объем жидкости в желудке спустя 1 ч; AAT — тест абсорбции ацетаминофена.

(табл. 4). Для анализа качества моделей и определения разграничительных значений выполнили ROC-анализ, результаты которого представили в табл. 5.

ROC-анализ подтвердил результаты, полученные логистической регрессией. AAT в тонком кишечнике не позволил предсказать сброс по назогастральному зонду ≥ 500 мл/сут. Создали еще одну модель, в которой в качестве зависимой бинарной переменной выбрали параметр — наличие хотя бы одного клинического признака непереносимости питания (тошнота и рвота, вздутие живота, диарея, боль) (табл. 6).

Практически во всех группах процент правильных ответов был выше при проведении AAT. Модель второй группы для AAT была не значима за счет того, что болевой синдром в этой группе, вероятнее, был связан не с приемом пищи, а являлся клиническим проявлением основного заболевания и/или недавно проведенной операции (табл. 1). Для анализа качества моделей выполнили ROC-анализ, результаты которого представили в табл. 7.

Со вторых суток прогностическая значимость AAT возрастала, в сравнении с тестом

оценки остаточных объемов в желудке. У пациентов с УТОП тест AAT был не информативен.

Обсуждение

Развитие ОП и его прогрессирование приводит к повреждению ЖКТ. В результате он становится стартером серьезных системных осложнений, поскольку нарушение кишечного барьера связано с транслокацией бактерий, воспалительных и токсических продуктов, продуцируемых в стенке кишечника, что может привести к инфицированию некротических тканей поджелудочной железы, системной воспалительной реакции и сепсису [11, 12].

Известно, что невоспалительный апоптоз кишечных эпителиальных клеток происходит каждые 4–5 дней [13]. R. Tian и соавт. обосновали, что воспалительные факторы, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и ишемия-реперфузия слизистой оболочки кишечника при ОП, вызывают тяжелейший окислительный стресс, сопровождающийся значительным повышением скорости апоптоза клеток слизистой оболочки кишечника [14].

Происходит нарушение химического барьера кишечника, который состоит из муцинов,

Таблица 4. Прогностическая значимость теста абсорбции ацетаминофена и эвакуаторной способности желудка для показателя — сброс по назогастральному зонду ≥ 500 мл/сут в раннюю фазу острого панкреатита.

Независимые переменные	p	Константа	B	R-квадрат	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ		Se	Sp	% точных ответов
						нижняя граница	верхняя граница			
1 группа (наблюдения за все сутки)										
ААТ, мкг/мл	0,01	6,63	-0,087	16,0	0,917	0,858	0,979	0,5	0,8	67,2
V30, мл	<0,001	-8,299	0,066	42,5	1,068	1,03	1,107	0,654	0,861	77,4
V60, мл	<0,001	-2,658	0,048	69,6	1,049	1,028	1,07	0,808	0,917	87,1
2 группа (1-е сутки)										
ААТ, мкг/мл	0,373	1,279	-0,48	6,5	0,953	0,857	1,06	0,8	0,286	58,8
V30, мл	0,071	-7,74	0,67	45,0	1,069	0,994	1,15	0,8	0,714	76,5
V60, мл	0,013	-2,27	0,045	67,0	1,046	1,01	1,084	85,7	0,9	88,2
3 группа (2–3-е сутки)										
ААТ, мкг/мл	0,264	0,889	-0,77	8,1	0,926	0,89	1,06	0,444	0,769	63,6
V30, мл	0,037	-14,679	0,114	56,0	1,12	1,077	1,246	0,556	0,929	78,3
V60, мл	0,008	-3,053	0,057	72,7	1,059	1,015	1,104	0,889	0,929	91,3
4 группа (4–5-е сутки)										
ААТ, мкг/мл	0,05	4,139	-0,428	75,5	0,652	0,425	1,0	1,0	0,867	90,9
V30, мл	0,052	-6,313	0,048	28,9	1,049	1,0	1,1	0,571	0,93	81,8
V60, мл	0,006	-2,637	0,041	64,0	1,042	1,012	1,73	0,857	0,933	90,9
5 группа (пациенты с тяжелой формой заболевания)										
ААТ, мкг/мл	0,23	1,11	-0,051	6,0	0,951	0,875	1,033	0,8	0,154	54,5
V30, мл	0,043	-4,669	0,039	19,4	1,04	1,001	1,081	0,8	0,571	70,6
V60, мл	0,001	-2,036	0,039	56,5	1,04	1,016	1,064	0,9	0,786	85,3
6 группа (пациенты с умеренно-тяжелой формой заболевания)										
ААТ, мкг/мл	0,161	1,438	-0,132	13,4	0,876	0,728	1,054	0	0,955	75,0
V30, мл	0,031	-16,756	0,131	62,3	1,14	1,012	1,283	0,5	0,955	85,7
V60, мл	0,01	-3,356	0,064	75,3	1,067	1,016	1,12	0,833	1,0	96,4

Примечание. Здесь и в табл. 6: ААТ — тест абсорбции ацетаминофена; V30 — объем жидкости в желудке спустя 30 мин; V60 — объем жидкости в желудке спустя 1 ч; B — коэффициенты регрессионного уравнения; ОШ — отношение шансов; Se — чувствительность; Sp — специфичность.

Таблица 5. ROC-анализ теста абсорбции ацетаминофена и эвакуаторной способности желудка в качестве прогноза сброса по назогастральному зонду ≥ 500 мл/сут.

Параметр	p	AUC	95% доверительный интервал для AUC		Значение в точке отсечения		
			нижняя граница	верхняя граница	значение	Se ^a	Sp ^b
1 группа (наблюдения за все сутки)							
ААТ, мкг/мл	0,004	0,715	0,582	0,848	14,6	0,8	0,538
V30, мл	<0,001	0,830	0,723	0,936	111,5	0,885	0,611
V60, мл	<0,001	0,921	0,843	0,999	73,5	0,808	0,944
2 группа (1-е сутки)							
ААТ, мкг/мл	0,145	0,6	0,316	0,884	8,3	1,0	0,3
V30, мл	0,019	0,843	0,613	1,0	111,0	0,9	0,714
V60, мл	0,003	0,936	0,83	1,0	78,0	0,9	1,0
3 группа (2–3-е сутки)							
ААТ, мкг/мл	0,483	0,59	0,334	0,846	15,25	0,769	0,556
V30, мл	0,006	0,849	0,688	1,0	120,5	0,889	0,643
V60, мл	<0,001	0,948	0,852	1,0	52,5	0,889	0,929
4 группа (4–5-е сутки)							
ААТ, мкг/мл	0,113	0,665	0,477	0,854	8,0	0,923	0,5
V30, мл	0,062	0,752	0,489	1,0	126,5	0,714	0,933
V60, мл	0,005	0,881	0,7	1,0	54,5	0,857	0,933
5 группа (пациенты только с тяжелой формой заболевания)							
ААТ, мкг/мл	0,113	0,665	0,477	0,854	11,7	0,615	0,700
V30, мл	0,026	0,727	0,553	0,9	118,5	0,8	0,571
V60, мл	0,001	0,875	0,747	1,0	52,5	0,9	0,786
6 группа (пациенты с умеренно-тяжелой формой заболевания)							
ААТ, мкг/мл	0,263	0,652	0,454	0,849	15,8	0,909	1,0
V30, мл	0,001	0,936	0,846	1,0	112	1,0	0,818
V60, мл	0,002	0,99	0,722	1,0	62,5	0,833	1,0

Примечание. Здесь и в табл. 7: ААТ — тест абсорбции ацетаминофена; V30 — объем жидкости в желудке спустя 30 мин; V60 — объем жидкости в желудке спустя 1 ч; Se — чувствительность; Sp — специфичность. AUC — площадь под кривой.

Таблица 6. Прогностическая значимость теста абсорбции ацетаминофена и эвакуаторной способности желудка для непереносимости питания в раннюю фазу острого панкреатита.

Независимые переменные	p	Константа	B	R-квадрат	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ		Se	Sp	% точных ответов
						нижняя граница	верхняя граница			
1 группа (наблюдения за все сутки)										
ААТ, мкг/мл	<0,001	3,367	-0,171	40,7	0,843	0,77	0,923	0,8	0,577	70,5
V30, мл	0,021	-2,842	0,027	13,0	1,027	1,004	1,051	0,833	0,423	66,1
V60, мл	0,001	-0,554	0,022	28,4	1,023	1,009	1,036	0,694	0,769	72,6
2 группа (1-е сутки)										
ААТ, мкг/мл	0,445	15,36	-0,433	50,2	0,649	0,214	1,971	1,0	0	94,1
V30, мл	0,463	-0,326	0,027	9,1	1,027	0,956	1,105	1,0	0	94,1
V60, мл	0,998	1,609	0,323	33,6	1,385	0	2,431	1,0	0	94,1
3 группа (2-3-е сутки)										
ААТ, мкг/мл	0,011	6,4	-0,296	71,5	0,744	0,592	0,936	0,889	1,0	95,5
V30, мл	0,22	-3,123	0,025	9,4	1,025	0,985	1,066	0,455	0,833	65,2
V60, мл	0,176	-0,612	0,013	10,9	1,013	0,994	1,032	0,636	0,667	65,2
4 группа (4-5-е сутки)										
ААТ, мкг/мл	0,006	7,589	-0,181	43,6	0,834	0,733	0,949	87,5	44,4	75,8
V30, мл	0,081	-1,677	0,38	21,4	1,039	0,995	1,084	0,556	0,846	72,7
V60, мл	0,014	-1,511	0,032	47,2	1,032	1,006	1,059	0,667	0,923	81,8
5 группа (пациенты только с тяжелой формой заболевания)										
ААТ, мкг/мл	0,006	3,722	-0,181	43,6	0,834	0,733	0,949	0,875	0,444	75,8
V30, мл	0,337	-1,176	0,017	4,2	1,017	0,982	1,054	1,0	0	73,5
V60, мл	0,04	-0,004	0,018	19,2	1,019	1,001	1,037	0,84	0,667	79,4
6 группа (пациенты только с умеренно-тяжелой формой заболевания)										
ААТ, мкг/мл	0,083	2,355	-0,13	17,0	0,878	0,758	1,017	0,455	0,706	60,7
V30, мл	0,253	-2,544	0,019	6,6	1,02	0,986	1,054	0,273	0,941	67,9
V60, мл	0,073	-0,871	0,02	18,5	1,02	0,998	1,043	0,364	0,882	67,9

Таблица 7. ROC-анализ прогностической значимости теста абсорбции ацетаминофена и эвакуаторной способности желудка для непереносимости питания в раннюю фазу острого панкреатита.

Параметр	p	AUC	95% доверительный интервал для AUC		Значение в точке отсечения		
			нижняя граница	верхняя граница	значение	Se ^a	Sp ^b
1 группа (наблюдения за все сутки)							
ААТ, мкг/мл	<0,001	0,83	0,726	0,934	14,6	1,0	0,629
V30, мл	0,009	0,696	0,564	0,827	103,5	0,861	0,423
V60, мл	0,001	0,752	0,629	0,875	79,5	0,528	0,885
2 группа (1-е сутки)							
ААТ, мкг/мл	0,221	0,875	0,713	1,0	30,5	1,0	0,875
V30, мл	0,221	0,875	0,713	1,0	95,0	0,875	1,0
V60, мл	0,262	0,844	0,597	1,0	25	0,688	1,0
3 группа (2-3-е сутки)							
ААТ, мкг/мл	0,001	0,942	0,838	1,0	15,2	1,0	0,8
V30, мл	0,196	0,659	0,43	0,888	111,5	0,909	0,417
V60, мл	0,176	0,667	0,440	0,893	52,5	0,545	0,650
4 группа (4-5-е сутки)							
ААТ, мкг/мл	<0,001	0,983	0,941	1,0	12,25	1,0	0,9
V30, мл	0,077	0,726	0,501	0,952	100,0	0,889	0,385
V60, мл	0,01	0,829	0,636	1,0	12,5	0,778	0,846
5 группа (пациенты только с тяжелой формой заболевания)							
ААТ, мкг/мл	0,001	0,894	0,777	1,0	14,6	1,0	0,875
V30, мл	0,226	0,638	0,418	0,858	118,5	0,720	0,556
V60, мл	0,114	0,704	0,481	0,928	12,5	0,84	0,667
6 группа (пациенты только с умеренно-тяжелой формой заболевания)							
ААТ, мкг/мл	0,095	0,69	0,484	0,896	17,6	0,706	0,364
V30, мл	0,279	0,623	0,399	0,847	105,0	0,727	0,529
V60, мл	0,269	0,626	0,398	0,853	81,5	0,364	1,0

антимикробных пептидов и других пищеварительных ферментов. Муцины — основной компонент кишечного химического барьера, покрывающий энтероциты и формирующий слой кишечной слизи. Это первая линия барьера слизистой оболочки кишечника [15]. Кишечник

содержит внутренний и внешний слой слизи, которые ускоряют всасывание питательных веществ, обеспечивают места адгезии для симбиотических бактерий и ограничивают связывание патогенов с энтероцитами [16]. Фишман и его коллеги показали, что косвенным эффек-

том ОП является потеря слизистого слоя с последующим нарушением кишечного барьера [17].

Нарушается и биологический кишечный барьер, образованный тесной адгезией симбиотических бактерий (таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) к поверхности слизистой оболочки кишечного эпителия, который противостоит патогенным бактериям [18]. Симбиотические бактерии играют решающую роль в регулировании функции кишечного барьера и здоровья хозяина. В их функции входит: образование слизистого слоя кишечника и секреция иммуноглобулина А; формирование бактериального мембранного барьера против чужеродных патогенов [19]; регуляция параклеточной проницаемости кишечника за счет усиления межклеточных соединений с закупориванием межклеточных пространств [20]; экспрессия противовоспалительных генов, что сопровождается уменьшением воспаления кишечного эпителия [20]. Kelly et al. обнаружили, что масляная кислота, полученная из бактерий, может стабилизировать экспрессию индуцируемого гипоксией фактора и его генов-мишеней, укрепляя кишечный барьер [21]. Множество исследований показали, что кишечная микробиота значительно изменяется при ОП. Ретроспективное клиническое исследование 108 пациентов с ТОП показало, корреляцию увеличения доли *Enterococcus* и уменьшения — *Bifidobacterium* с выраженностью воспаления, полиорганной недостаточности и частотой инфекционных осложнений [22]. Zhu et al. обнаружили, что количество полезных бактерий, таких как *Blautia*, уменьшается с увеличением тяжести ОП и степень дисбактериоза микрофлоры кишечника коррелирует с тяжестью ОП [23]. Влияние бактериальной транслокации на ТОП очень велико, так как попадая в системный кровоток, бактерии и эндотоксины могут вызывать серию цепных реакций, стимулируя продукцию различных цитокинов, таких как $TNF-\alpha$, IL-6 и IL-12, способствуя возникновению системно-воспалительной реакции и полиорганной недостаточности [24]. Многочисленные исследования показали, что бактериемия при ТОП связана с повышенным риском инфекции некрозов поджелудочной железы, развитием ПОН и увеличением летальности [25–27].

Нарушается иммунный кишечный барьер, который состоит из лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, и рассеянных иммунных клеток. Лимфатические сосуды кишечника обеспечивают прямую анатомическую связь между кишечником и легкими, минуя портальное кровообращение, и напрямую транспортируют токсические компоненты из полости кишечника, включая токсины, трипсин, акти-

вированные цитокины и иммунные клетки непосредственно в малый круг кровообращения [28]. Вышеупомянутый процесс называется «ось кишечник-брыжеечная лимфа-легкие» и играет ключевую роль в развитии острого повреждения легких при ОП. Aydin и соавт. продемонстрировали 100% бактериальную транслокацию в лимфатический узел брыжейки при ОП [29]. Большинство инфекций при ТОП произошло в течение первой недели, что являлось независимым предиктором летальности [25].

Fritz и соавт. [30] в экспериментальной модели на мышах после илеостомии и селективной деконтоминации пищеварительной системы (тонкой или толстой кишки) раствором гентамицина и полимиксина В индуцировали экспериментальный ОП и доказали, что бактериальная транслокация гораздо чаще происходит из тонкой, чем из толстой кишки. Эти результаты подчеркивают важность ЭП на ранних этапах ОП для поддержания целостности кишечного барьера в тонкой кишке. Доказательством этого служит то, что ЭП при ОП связано со снижением летальности, частоты септических осложнений, сокращением количества хирургических процедур и продолжительности пребывания в больнице по сравнению с полным парентеральным питанием [31–33]. Таким образом, ЭП является ключевым элементом терапии ОП [34] и поддерживает нормальную деятельность существующих физиологических барьеров кишечника [35]. ЭП снижает общую тяжесть заболевания, измеряемую с помощью CRP, выраженность гипергликемии, и способствует более быстрому разрешению заболевания (длительности системного воспаления, продолжительности пребывания в больнице) [36].

Дополнительные преимущества ЭП включают снижение внутрибрюшного давления и улучшение послеоперационного закрытия свищей поджелудочной железы [37]. Диагностика непереносимости ЭП вызывает споры, так как на ее развитие влияют такие факторы как скорость введения питательной смеси, режим введения (непрерывный или болюсы), доступ (в желудок или постпилорический отдел), формула ЭП, индивидуальные особенности пациента, моторика кишечника, внутрибрюшное давление, а также опыт и знания проводящих питание специалистов [38].

Ряд проспективных рандомизированных исследований с малой выборкой показали, что НГ питание не уступает НЕ при оценке частоты развития инфекционных осложнений и использования анальгетиков, изменения концентрации маркеров воспаления [39, 40]. На сегодняшний день нет убедительных доказательств преимущества какого-нибудь из

Заключение

этих методов [41], поэтому приемлемым являются оба способа доставки нутриентов. Переход к постпилорическому питанию рекомендован только при НП в желудок, несмотря на прием прокинетики препаратов или у пациентов с высоким риском аспирации. Рутинное применение питания в НЕЗ не поддерживается [43, 44], так как в редких случаях оно может вызвать тяжелую дилатацию тонкой кишки и ее перфорацию [1]. Известно, что на выживаемость пациента в критическом состоянии влияет количество энергии, получаемое им с питанием. Эта зависимость имеет U-образную форму. Постпилорическое питание повышает выживаемость у больных с высоким нутритивным риском и НП в желудок [45]. Учитывая это, при инициации питания через НЕЗ очень важно объективно оценить его адекватность. Выявленные закономерности могут быть использованы в качестве ориентиров в повседневной практике врачей палат интенсивной терапии для определения переносимости питания в НЕЗ, позволяя верифицировать пациентов с НП в тонкий кишечник и своевременно дополнять его парентеральным питанием для сохранения оптимального объема доставляемой энергии и белка.

В раннюю фазу острого панкреатита концентрация ацетаминофена в плазме крови, определяемая в интервал с 5-й по 20-ю минуту после введения 0,5 г препарата в тонкий кишечник и остаточные объемы желудка на 30-й и 60-ю минутах после введения в него 200 мл воды, независимо предсказывают возможность полноценного постпилорического питания. У пациентов с тяжелой формой острого панкреатита тест абсорбции ацетаминофена обладает наилучшей информативностью в отношении прогноза непереносимости постпилорического питания по клиническим признакам (тошнота, рвота, боль, вздутие живота, диарея), кроме этого вне зависимости от формы заболевания на 4–5-е сутки нахождения больного в отделении реанимации и интенсивной терапии тест позволяет эффективно прогнозировать высокие остаточные объемы желудка за сутки (≥ 500 мл/сут). Объем жидкости в желудке определяемый на 60-й мин после введения в него 200 мл воды обладает очень хорошим и отличным качеством прогноза в отношении остаточного объема в желудке ≥ 500 мл/сут на протяжении всего начального периода заболевания вне зависимости от того, в какой форме в дальнейшем оно будет протекать.

Литература

- Blaser A.R., Malbrain M.L.N.G., Starkopf J., Fruhwald S., Jakob S., De Waele J., Braun J.P., Poeze M., Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (3): 384–394. DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y. PMID: 22310869.
- Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S., Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62 (1): 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779. PMID: 23100216.
- Сивков О.Г., Сивков А.О., Попов И.Б., Зайцев Е.Ю. Тяжесть заболевания как фактор риска непереносимости энтерального питания в ранний период острого панкреатита. *Уральский медицинский журнал.* 2021; 20 (4): 53–59. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-53-59.
- Сивков О.Г., Пономарева М.А., Попов И.Б. Эпидемиология и качественные показатели лечения больных с предикторами тяжелого течения острого некротизирующего панкреатита в МСЧ «Нефтяник» за 2008–2012 гг. *Медицинская наука и образование Урала.* 2014; 15 (2): 133–135 (In Russ.) eLIBRARY ID: 22580641.
- Kar P., Jones K.L., Horowitz M., Chapman M.J., Deane A.M. Measurement of gastric emptying in the critically ill. *Clin Nutr.* 2015; 34 (4): 557–564. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.003. PMID: 25491245.
- Medhus A.W., Lofthuis C.M., Bredesen J., Husebye E. Gastric emptying: the validity of the paracetamol absorption test adjusted for individual pharmacokinetics. *Neurogastroenterol Motil.* 2001; 13 (3): 179–185. DOI: 10.1046/j.1365-2982.2001.00249.x. PMID: 11437980.
- Сивков О.Г., Лейдерман И.Н., Луцко М.И. Прогнозирование непереносимости энтерального питания у пациентов в критическом состоянии. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2020; 4: 120–126. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-120-126.
- Miyachi T., Ishikawa M., Tashiro S., Hisaeda H., Nagasawa H., Hiyama K. Acetaminophen absorption test as a marker of small bowel transplant rejection. *Transplantation.* 1997; 63 (8): 1179–1182. DOI: 10.1097/00007890-199704270-00020. PMID: 9133482.
- Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S., American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (9): 1400–1415; 1416. DOI: 10.1038/ajg.2013.218. PMID: 23896955.
- Сивков О.Г. Прогнозирование возможности питания в тонкую кишку у пациентов с распространенным вторичным перитонитом. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (1): 27–33. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-1-27-33.
- Capurso G., Zerbini G., Signoretti M., Valente R., Stigliano S., Piciucchi M., Delle Fave G. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 Suppl: S46–51. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182652096. PMID: 22955357.
- Ge P., Luo Y., Okoye C.S., Chen H., Liu J., Zhang G., Xu C., Chen H. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: a troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother.* 2020; 132: 110770. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110770. PMID: 33011613.
- Blander J.M. On cell death in the intestinal epithelium and its impact on gut homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018; 34 (6): 413–419. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000481. PMID: 30169459.
- Tian R., Tan J.-T., Wang R.-L., Xie H., Qian Y.-B., Yu K.-L. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17 (3): 349–355. PMID: 23426538.
- Arike L., Hansson G.C. The densely O-Glycosylated MUC2 mucin protects the intestine and provides food for the commensal bacteria. *J Mol Biol.* 2016; 428 (16): 3221–3229. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.02.010. PMID: 26880333.
- Bakshani C.R., Morales-Garcia A.L., Althaus M., Wilcox M.D., Pearson J.P., Bythell J.C., Burgess J.G. Evolutionary conservation of the antimicrobial function of mucus: a first defense against infection. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2018; 4: 14. DOI: 10.1038/s41522-018-0057-2. PMID: 30002868.
- Fishman J.E., Levy G., Alli V., Zheng X., Mole D.J., Deitch E.A. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis. *Shock.* 2014; 42 (3): 264–270. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000209. PMID: 24978882.
- Li X.-Y., He C., Zhu Y., Lu N.-H. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2020; 26 (18): 2187–2193. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2187. PMID: 32476785.
- Hynönen U., Palva A. Lactobacillus surface layer proteins: structure, function and applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013; 97 (12): 5225–5243. DOI: 10.1007/s00253-013-4962-2. PMID: 23677442.
- Hsieh C.-Y., Osaka T., Moriyama E., Date Y., Kikuchi J., Tsuneda S. Strengthening of the intestinal epithelial tight junction by *Bifidobacterium bifidum*. *Physiol Rep.* 2015; 3 (3): e12327. DOI: 10.14814/phy2.12327. PMID: 25780093.

21. Kelly C.J., Zheng L., Campbell E.L., Saeedi B., Scholz C.C., Bayless A.J., Wilson K.E., Glover L.E., Kominsky D.J., Magnuson A., Weir T.L., Ehrentraut S.F., Pickel C., Kuhn K.A., Lanis J.M., Nguyen V., Taylor C.T., Colgan S.P. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe*. 2015; 17 (5): 662–671. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.005. PMID: 25865369.
22. Tan C., Ling Z., Huang Y., Cao Y., Liu Q., Cai T., Yuan H., Liu C., Li Y., Xu K. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015; 44 (6): 868–875. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000355. PMID: 25931253.
23. Zhu Y., He C., Li X., Cai Y., Hu J., Liao Y., Zhao J., Xia L., He W., Liu L., Luo C., Shu X., Cai Q., Chen Y., Lu N. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J Gastroenterol*. 2019; 54 (4): 347–358. DOI: 10.1007/s00535-018-1529-0. PMID: 30519748.
24. Leal-Lopes C., Velloso F.J., Campopiano J.C., Sogayar M.C., Correa R.G. Roles of commensal microbiota in pancreas homeostasis and pancreatic pathologies. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 284680. DOI: 10.1155/2015/284680. PMID: 26347203.
25. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Boermeester M.A., Nieuwenhuijs V.B., van Goor H., Dejong C.H., Schaapherder A.F., Gooszen H.G., Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2009; 96 (3): 267–273. DOI: 10.1002/bjs.6447. PMID: 19125434.
26. Guo Q., Li A., Xia Q., Liu X., Tian B., Mai G., Huang Z., Chen G., Tang W., Jin X., Chen W., Lu H., Ke N., Zhang Z., Hu W. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann Surg*. 2014; 259 (6): 1201–1207. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000264. PMID: 24169172.
27. Werge M., Novovic S., Schmidt P.N., Gluud L.L. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016; 16 (5): 698–707. DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.004. PMID: 27449605.
28. Sakamoto W., Masuno T., Yokota H., Takizawa T. Expression profiles and circulation dynamics of rat mesenteric lymph microRNAs. *Mol Med Rep*. 2017; 15 (4): 1989–1996. DOI: 10.3892/mmr.2017.6259. PMID: 28259929.
29. Aydin S., Isik A.T., Unal B., Comert B., Ozyurt M., Deveci S., Ozgur G., Cengiz O., Tasci I., Mas M.R. Effects of infliximab on bacterial translocation in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Indian J Med Res*. 2012; 135 (5): 656–661. PMID: 22771595.
30. Fritz S., Hackert T., Hartwig W., Rossmannith F., Strobel O., Schneider L., Will-Schweiger K., Kommerell M., Büchler M.W., Werner J. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg*. 2010; 200 (1): 111–117. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019. PMID: 20637344.
31. Al-Omran M., Albalawi Z.H., Tashkandi M.F., Al-Ansary L.A. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2010 (1): CD002837. DOI: 10.1002/14651858.CD002837.pub2. PMID: 20091534.
32. Petrov M.S., van Santvoort H.C., Besselink M.G., van der Heijden G.J., Windsor J.A., Gooszen H.G. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg*. 2008; 143 (11): 1111–1117. DOI: 10.1001/archsurg.143.11.1111. PMID: 19015471.
33. Dellinger E.P., Forsmark C.E., Luyer P., Lévy P., Maraví-Poma E., Petrov M.S., Shimosegawa T., Siriwardena A.K., Uomo G., Whitcomb D.C., Windsor J.A., Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012; 256 (6): 875–880. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256f778. PMID: 22735715.
34. Murphy A.E., Codner P.A. Acute pancreatitis: exploring nutrition implications. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35 (5): 807–817. DOI: 10.1002/ncp.10479. PMID: 32181949.
35. van Dijk S.M., Hallensleben N.D.L., van Santvoort H.C., Fockens P., van Goor H., Bruno M.J., Besselink M.G., Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomized trials. *Gut*. 2017; 66 (11): 2024–2032. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313595. PMID: 28838972.
36. Hegazi R.A., DeWitt T. Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (43): 16101–16105. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16101. PMID: 25473161.
37. Klek S., Sierzega M., Turczynowski L., Szybinski P., Szczepanek K., Kulig J. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2011; 141 (1): 157–163. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.040. PMID: 21439962.
38. Chang Y-S., Fu H-Q., Xiao Y-M., Liu J-C. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care*. 2013; 17 (3): R118. DOI: 10.1186/cc12790. PMID: 23786708.
39. Singh N., Sharma B., Sharma M., Sachdev V., Bhardwaj P., Mani K., Joshi Y.K., Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a non-inferiority randomized controlled trial. *Pancreas*. 2012; 41 (1): 153–159. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221c4a8. PMID: 21775915.
40. Eatock F.C., Chong P., Menezes N., Murray L., McKay C.J., Carter C.R., Imrie C.W. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (2): 432–439. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x. PMID: 15667504.
41. Dutta A.K., Goel A., Kirubakaran R., Chacko A., Tharyan P. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3 (3): CD010582. DOI: 10.1002/14651858.CD010582.pub2. PMID: 32216139.
42. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejó J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. PMID: 30348463.
43. Reintam A., Parm P., Kitus R., Kern H., Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53 (3): 318–324. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x. PMID: 19243317.
44. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E.P., Hiesmayr M., Jolliet P., Kazandjiev G., Nitenberg G., van den Berghe G., Wernerman J., Ebner C., Haril W., Heymann C., Spies C. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2006; 25 (2): 210–223. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.021. PMID: 16697087.
45. Wang W-N., Yang M-F., Wang C-Y., Hsu C-Y., Lee B-J., Fu P-K. Optimal time and target for evaluating energy delivery after adjuvant feeding with small bowel enteral nutrition in critically ill patients at high nutrition risk. *Nutrients*. 2019; 11 (3): 645. DOI: 10.3390/nu11030645. PMID: 30884840.

Поступила 12.01.2022
Принята 24.03.2022