Анестезиология и реаниматология
2024, №4, с. 97–101
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404197

Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology
2024, No. 4, pp. 97–101
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404197

Роль глутамина в терапии тяжелого острого панкреатита

© И.А. МАЧУЛИНА[1, 2], А.Е. ШЕСТОПАЛОВ[2, 3, 4]

[1]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;
[4]ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Острый панкреатит — наиболее распространенное заболевание желудочно-кишечного тракта, требующее госпитализации пациента в стационар. Летальность в группе тяжелого острого панкреатита до сих пор остается на высоком уровне и составляет 15%. Основной причиной летального исхода на ранних стадиях является синдром системной воспалительной реакции и прогрессирующая полиорганная недостаточность. Основными органами, повреждающимися при развитии тяжелого панкреатита, являются легкие, почки и желудочно-кишечный тракт. На более поздних стадиях причины летального исхода — развитие сепсиса вследствие инфицирования парапанкреатической клетчатки, а также нарушения кишечного барьера и транслокация патогенных микробов и их токсинов через кишечную стенку в кровь и лимфу. Глутамин способствует восстановлению функции энтероцитов и желудочно-кишечного тракта в целом, уменьшению проявлений системной воспалительной реакции и доказанно снижает частоту инфекционных осложнений и риск летального исхода при терапии тяжелого острого панкреатита.

Ключевые слова: *тяжелый острый панкреатит, глутамин, сетевой метаанализ, рандомизированное исследование.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Мачулина И.А. — https://orcid.org/0000-0002-9466-7556
Шестопалов А.Е. — https://orcid.org/0000-0002-5278-7058
Автор, ответственный за переписку: Мачулина И.А. — e-mail: ir0@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Мачулина И.А., Шестопалов А.Е. Роль глутамина в терапии тяжелого острого панкреатита. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;4:97–101. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404197

The role of glutamine in the treatment of severe acute pancreatitis

© I.A. MACHULINA[1, 2], A.E. SHESTOPALOV[2, 3, 4]

[1]Mukhin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
[3]Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;
[4]Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

ABSTRACT

Acute pancreatitis is the most common gastrointestinal disease requiring in-hospital treatment. Mortality rate in severe acute pancreatitis is still high (about 15%). The main causes of mortality at the early stages are systemic inflammatory response and multiple organ failure. The main target damaged organs in patients with severe pancreatitis are lungs, kidneys and gastrointestinal tract. In later stages, the cause of mortality is sepsis following parapancreatic infection, intestinal barrier damage and translocation of pathogenic microbes and their toxins through the intestinal wall into the blood and lymph. Glutamine restores function of enterocytes and gastrointestinal tract, as well as reduces manifestations of systemic inflammatory response, incidence of infectious complications and risk of mortality in patients with severe acute pancreatitis.

Keywords: *severe acute pancreatitis, glutamine, network meta-analysis, randomized controlled trial.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Machulina I.A. — https://orcid.org/0000-0002-9466-7556
Shestopalov A.E. — https://orcid.org/0000-0002-5278-7058
Corresponding author: Machulina I.A. — e-mail: ir0@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Machulina IA, Shestopalov AE. The role of glutamine in the treatment of severe acute pancreatitis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;4:97–101. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404197

Острый панкреатит — наиболее распространенное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), требующее госпитализации пациента в стационар [1]. В большинстве случаев острого панкреатита (80%) исход заболевания благоприятный. В то же время развитие некротического панкреатита, возникающего в 20% случаев, является причиной формирования синдрома полиорганной недостаточности (38%), а также высокого уровня летальности (15%) [2]. Основными причинами острого панкреатита являются блокада желчных протоков камнями (36%) и употребление алкоголя (38%) [3].

Заболевание характеризуется увеличением продукции пищеварительных ферментов, что приводит к самопереариванию, воспалению, отеку и при тяжелом течении заболевания к некрозу клеток поджелудочной железы. Некроз развивается вследствие разрушения адипоцитов и переваривания их панкреатическими ферментами [4]. Триглицериды, находящиеся внутри адипоцитов, расщепляются липазой поджелудочной железы до жирных кислот и глицерина. Полиненасыщенные жирные кислоты напрямую взаимодействуют с окружающими тканями, это увеличивает объем поражения и приводит к развитию синдрома системного воспаления [5]. Некротизированные клетки поджелудочной железы также выделяют различные провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-18, фактор некроза опухоли α и другие [6]. Цитокины разносятся с током крови по организму, что приводит к прогрессированию синдрома системной воспалительной реакции. Все это в конечном итоге приводит к формированию и прогрессированию синдрома полиорганной недостаточности, прежде всего дыхательной и почечной, а также к развитию синдрома кишечной недостаточности различной степени тяжести. Развитие синдрома полиорганной недостаточности при тяжелом панкреатите является причиной высокого уровня летальности среди этой категории пациентов [7].

Ключевую роль в терапии тяжелого панкреатита при проведении нутритивной поддержки играют фармаконутриенты, одним из основных фармаконутриентов является аминокислота глутамин [9—10].

Глутамин — наиболее распространенная аминокислота в организме человека. Ее концентрация в крови составляет 0,5—0,6 ммоль/л, в цитоплазме миоцитов — 20 ммоль/л. Глутамин является ключевым звеном различных метаболических процессов: он участвует в синтезе белка и формировании депо в мышечной ткани, в синтезе глутатиона, регуляции кислотно-основного состояния, пролиферации макрофагов, способствуя формированию адекватного иммунного ответа. Кроме того, глутамин является главным источником энергии для энтероцитов и необходим для поддержания целостности кишечного барьера и функции ЖКТ в целом [11, 12]. Формально глутамин не является незаменимой аминокислотой. В здоровом состоянии человек получает достаточное количество глутамина с пищей, кроме того, в организме существуют органы — доноры глутамина, такие как мышцы, печень и легкие. При развитии синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, сопровождающего критические состояния, потребность в глутамине возрастает кратно, а его поступление с пищей резко ограничено или отсутствует вовсе. Дефицит глутамина приводит к нарушению множества метаболических процессов, участником которых он является. Еще в 1982 г. E. Roth и соавт. продемонстрировали, что исходный уровень глутамина в крови коррелирует с тяжестью течения панкреатита: при легкой степени течения концентрация глутамина в среднем была выше 500 мкмоль/л, при тяжелом течении — менее 300 мкмоль/л [8]. Исходно низкий уровень глутамина, ниже 420 мкмоль/л, является также предиктором риска летального исхода в течение 6 мес после заболевания [9].

За последние десятилетия проведено и опубликовано много исследований, в которых продемонстрировано развитие дефицита глутамина у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и положительное влияние введения глутамина в качестве дополнительного фармаконутриента при проведении нутритивной терапии у пациентов в критическом состоянии на клинические результаты лечения (снижение частоты инфекционных осложнений, снижение длительности искусственной вентиляции легких, времени пребывания в ОРИТ и стационаре в целом, а также летальности). В большинстве экспериментальных и клинических исследований показано, что в основе положительного действия глутамина при критических состояниях лежат: модуляция экспрессии ряда генов, связанных с обменными процессами в организме; поддержание защитных клеточных систем; ускорение восстановительных механизмов; торможение продукции провоспалительных цитокинов и стимуляция образования противовоспалительных цитокинов.

Один из последних метаанализов был проведен в 2016 г. [13]. В него вошли 16 исследований, 842 пациента, находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Изучалось влияние применения парентерального глутамина у гемодинамически и метаболически стабильных пациентов в сочетании с адекватной нутритивной поддержкой. Было доказано снижение риска инфекционных осложнений ($p<0,0001$), снижение длительности пребывания в ОРИТ на 1,5 дня ($p=0,04$), снижение длительности пребывания в стационаре в целом на 2,3 дня ($p=0,001$).

При развитии органной недостаточности у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом на первый план, особенно в острую фазу заболевания, выходит формирование и прогрессирование синдрома кишечной недостаточности. Этот синдром характеризуется нарушением функции ЖКТ вплоть до ее полной утраты, а также гибелью нормальной микрофлоры кишки, трансформацией микробиома в патобиом, транслокацией патогенных микробов и их токсинов через нарушенный кишечный барьер в кровь и лимфу, а также в проксимальные отделы ЖКТ. В 2018 г. были опубликованы результаты метаанализа D. Zhang и соавт. [15], включающего 14 исследований. Этот метаанализ продемонстрировал, что синдром кишечной недостаточности у пациентов отделения реанимации диагностируют в 40% случаев, при этом летальность в данной группе составила 33% и была достоверно выше, чем в группе пациентов без синдрома кишечной недостаточности. Кроме того, тяжесть синдрома кишечной недостаточности, как показали результаты проведенного анализа, коррелирует с уровнем летальности. B. Hu и соавт. в 2017 г. опубликовали данные своего мультицентрового исследования [16] о зависимости между степенью синдрома кишечной недостаточности и риском летального исхода. В исследование были включены 550 пациентов в 14 отделениях реанимации и интенсивной терапии. Результаты показали более высокую частоту развития синдрома кишечной недостаточности у пациентов, находящихся в критическом состоянии, — 85%. При этом почти половина пациентов имели вторую степень синдрома кишечной недостаточности. Данное исследование также показало прямую

корреляцию между степенью синдрома кишечной недостаточности и 28-дневной и 60-дневной летальностью.

Развитие синдрома кишечной недостаточности у пациентов в критическом состоянии ассоциировано с более высоким риском летального исхода, большим количеством осложнений и длительностью пребывания в ОРИТ [15, 17, 18].

Трансформация микробиома в патобиом при развитии синдрома кишечной недостаточности является одним из пусковых моментов развития синдрома системной воспалительной реакции и формирования полиорганой недостаточности. Микробиота играет ключевую роль во многих физиологических процессах нашего организма и обладает множеством функций: защитной, детоксикационной, синтетической, генетической, иммунной [19]. Повреждение прежде всего иммунной функции и влечет за собой развитие сепсиса в ответ на воздействие любого стрессорного фактора.

Внутренняя среда ЖКТ существует в балансе между двумя состояниями. В здоровом состоянии, когда барьерная функция не нарушена, бактерии поддерживают нормальную физиологию кишки и взаимодействие с другими органами и системами с помощью симбиоза, а также поддержания общей системы гомеостаза. В то же время в случае критического состояния барьерная функция может быть утеряна вследствие повышения проницаемости. В этом случае часть микроорганизмов, относящихся к нормальной микрофлоре кишки, погибает, происходит размножение патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Определенная часть патогенных микроорганизмов, а также продукты их жизнедеятельности могут приводить к развитию дисбиоза, дисрегуляции иммунного ответа и вызывать картину воспаления [20].

Начало тяжелого заболевания может иметь немедленный и драматический эффект на кишечный гомеостаз [23, 24]. Повреждения, получаемые в критическом состоянии, могут быть сравнимы с экологической катастрофой, при которой более 90% симбиотических защитных бактерий погибает в первые 6 ч [23—25].

Взаимосвязь между дисфункцией ЖКТ и критическим состоянием двунаправленная. С одной стороны, воздействие любого стрессорного фактора приводит к развитию дисфункции ЖКТ с потерей прежде всего пищеварительной, моторной, всасывательной и барьерной функции кишки. В то же время нефункционирующий ЖКТ, выключенный из межуточного обмена, может явиться самостоятельной причиной формирования и прогрессирования синдрома системного воспаления и полиорганной недостаточности [26].

Правильное определение стадии кишечной недостаточности по клиническим и инструментальным данным крайне важно для выбора верной тактики ведения больного. Степень повреждения всасывательной, пищеварительной функции значительно различается от стадии к стадии. При выборе неправильной тактики лечения возможно усугубление повреждения кишечной стенки, нарушение интестинальной функции, прогрессирование синдрома кишечной недостаточности вплоть до полной потери функции кишки. Напротив, правильная, последовательная терапия, основанная на понимании патофизиологических процессов, стадии синдрома кишечной недостаточности, приводит в большинстве случаев к быстрому и успешному разрешению кишечной недостаточности.

При первой и второй стадии кишечной недостаточности происходит частичное нарушение отдельных функций. В большинстве клинических ситуаций прекращения энтерального питания не требуется. Интенсивная терапия будет включать применение прокинетических препаратов, восстановление водно-электролитного баланса параллельно с началом либо продолжением энтерального питания.

Основную проблему для специалистов в отделении реанимации и интенсивной терапии представляют пациенты с развившей тяжелой кишечной недостаточностью, третьей стадии, с полной потерей всех функций. На данной стадии необходимо проведение энтеральной терапии, включающей лаваж, прокинетическую терапию, сорбенты и антиоксиданты. Особую роль в терапии тяжелой кишечной недостаточности играет глутамин, способствующий восстановлению барьерной функции, а также нормальной функции энтероцитов [12, 27, 28].

Восстановление функции ЖКТ при развитии тяжелого панкреатита, панкреонекроза — одна из ключевых задач специалистов в первые сутки от начала заболевания. Основной целью нутритивной терапии пациентов с тяжелым острым панкреатитом является не только обеспечение белково-энергетических потребностей, но и коррекция патофизиологических нарушений. Одной из целей интенсивной терапии панкреонекроза является также необходимость разорвать порочный круг из повышения проницаемости, дисбиоза, системного воспаления, прогрессирования полиорганной недостаточности вследствие развития дисфункции ЖКТ.

Глутамин является главным источником энергии для энтероцитов [11, 12]. В условиях дефицита глутамина функция энтероцитов нарушается, следовательно, нормальная работа ЖКТ невозможна. Развитие тяжелой кишечной недостаточности является лимитирующим фактором для проведения полноценного энтерального питания. На ранних стадиях интенсивной терапии пациентов с некротизирующим панкреатитом глутамин необходимо применять парентерально в дополнение к проводимому питанию. Применение энтеральной формы глутамина (интестамина) возможно только после восстановления всасывательной функции как результата проведения лаважа. Необходимо отметить, что интестамин помимо энтерального глутамина содержит также трибутирин, обладающий доказанными прокинетическими свойствами, а также являющийся короткоцепочечной жирной кислотой — одним из основных метаболитов нормальной микрофлоры кишки, необходимых для восстановления микробиома.

Развитие гипергликемии — частый симптом, сопровождающий тяжелый острый панкреатит. Гипергликемия развивается в ответ на воздействие стрессорного фактора («стрессовая гипергликемия» как результат развития инсулинорезистентности) и вследствие повреждения клеток поджелудочной железы.

Клинические исследования показали, что применение внутривенного глутамина при проведении парентерального питания оказывает положительный эффект, выражающийся в снижении уровня гликемии и потребности в инсулине [14].

Различные клинические исследования, метаанализы, изучающие влияние клинического питания, обогащенного глутамином, на исходы у пациентов с тяжелым острым панкреатитом, проводятся на протяжении более 20 лет. В 2015 г. L. Yong и соавт. опубликовали результаты метаанализа, демонстрирующие преимущество применения клинического питания, обогащенного глутамином, у пациентов с тяжелым острым панкреатитом [29]. В этот метаанализ вошли

девять рандомизированных исследований, 401 пациент. Продемонстрировано снижение частоты инфекционных осложнений (RR=0,59; 95% ДИ 0,38—0,91, $p<0,05$), снижение риска летального исхода (RR=0,36; 95% ДИ 0,16—0,83, $p<0,05$), более быстрое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), а также стабилизация уровня альбумина при использовании клинического питания, обогащенного глутамином. Данный метаанализ также продемонстрировал преимущество парентерального введения глутамина перед энтеральным для данной категории пациентов.

В ноябре 2023 г. были опубликованы результаты сетевого метаанализа «Эффективность фармаконутриентов при тяжелом остром панкреатите» (Efficacy of immune nutrients in severe acute pancreatitis: A network meta-analysis) [30]. В него были включены результаты 19 исследований при участии 1035 пациентов, у которых оценивали эффективность энтерального введения глутамина (ЭП-Глн), ЭП-Глн + аргинина, парентерального введения глутамина и парентерального введения омега-3-жирных кислот при лечении тяжелого панкреатита. Оценка исходов включала летльность, частоту инфекций, продолжительность госпитализации, продолжительность пребывания в ОРИТ и уровень СРБ. Парентеральное введение глутамина было более эффективным в снижении летальности, частоты инфекций, продолжительности госпитализации и пребывания в ОРИТ, а также в снижении уровня СРБ по сравнению с контролем. Отношение рисков (95% ДИ) или mean difference (MD) (95% ДИ) составили 0,38 (0,16; 0,90), 0,35 (0,14; 0,90), −3,32 (−4,90; −1,75), −2,53 (−4,46; −0,61) и −17,78 (−28,77; −6,78) соответственно.

Последние рекомендации по лечению острого и хронического панкреатита Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) включают рекомендации по применению глутамина при проведении парентерального питания: «Когда энтеральное питание невозможно или противопоказано и показано парентеральное питание, следует добавить глутамин для парентерального введения в дозе 0,20 г/кг L-глутамина в день» [35].

Заключение

Острый некротизирующий панкреатит — тяжелое заболевание органов брюшной полости с высоким риском летального исхода. Множество исследований показали, что отрицательный азотистый баланс, вызванный дефицитом поступления макронутриентов, значительно повышает риск летального исхода [31]. При тяжелом остром панкреатите наблюдается два пика летальности. Первый — в первую неделю от начала заболевания, он связан с развитием синдрома системной воспалительной реакции, а также с формированием и прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности. Второй — на 2—3-й неделе от начала заболевания. Доля этих смертей в общем количестве — 80% [32]. Основная причина летального исхода — в развитии тяжелого сепсиса вследствие панкреонекроза, инфекции парапанкреатической клетчатки [33], а также нарушения барьерной функции кишки, в трансформации микробиома в патобиом, транслокации микроорганизмов и их токсинов через кишечную стенку и распространении с током крови и лимфы по организму с формированием новых очагов инфекции. Глутамин — незаменимый фармаконутриент для терапии тяжелого острого панкреатита. Применение энтеральной формы глутамина в остром периоде заболевания способствует восстановлению функции желудочно-кишечного тракта, препятствуя развитию тяжелого дисбиоза, и дает возможность проводить адекватное энтеральное питание [34]. Глутамин участвует также и в формировании адекватного иммунного ответа, стабилизации гликемического профиля. Применение парентеральной формы глутамина при интенсивной терапии тяжелого острого панкреатита приводит к ощутимому и доказанному снижению частоты инфекционных осложнений, длительности госпитализации и, что самое важное, к снижению риска летального исхода.

Статья подготовлена при поддержке компании «Фрезениус Каби».
This article was prepared with the support of Fresenius Kabi LLC.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102e11.
2. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy.* 2018;50:524e46.
3. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci.* 2001;46:2470-2474.
4. Franco-Pons N, Gea-Sorlí S, Closa D, Chen T, Tian JY, Si HR. Release of inflammatory mediators by adipose tissue during acute pancreatitis. *J Pathol.* 2010;221:175-182. https://doi.org/10.1002/path.2691
5. Hussain N, Wu F, Zhu L, Thrall RS, Kresch MJ. Neutrophil apoptosis during the development and resolution of oleic acid-induced acute lung injury in the rat. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;19:867-874. https://doi.org/10.1165/ajrcmb.19.6.3118
6. Dal M, Ulutas K. Assessment of visceral and subcutaneous obesity to understand the efficiency of adipose tissue in acute pancreatitis. *Niger J Clin Pract.* 2021;24:993-993. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_370_19
7. Qiao SF, Sun JB, Li F. Analysis of related factors and prevention measures of pancreatic infection in patients with severe acute pancreatitis. *Clin Med Ch.* 2006;22:252-253.
8. Roth E, Funovics J, Muhlbacher F, Schemper M, Mauritz W, Sporn P, Fritsch A. Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clin Nutr.* 1982;1:25-41.
9. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg Å, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond).* 2012 June;122(12):591-597. PMID: 22248298; PMCID: PMC3294430. https://doi.org/10.1042/CS20110520
10. Yong L, Lu QP, Liu SH, Fan H. Efficacy of Glutamine-Enriched Nutrition Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Jan;40(1):83-94. Epub 2015 Feb 05. PMID: 25655622. https://doi.org/10.1177/0148607115570391
11. Spolarics Z, Lang CH, Bagby GJ, Spitzer JJ. Glutamine and fatty acid oxidation are the main sources of energy for Kupffer and endothelial cells. *Am J Physiol.* 1991 Aug;261(2 Pt 1):G185-G190. PMID: 1872392.
12. Петриков С.С., Хубутия М.Ш., Попова Т.С. *Национальное руководство «Парентеральное и энтеральное питание».* 2-е изд. 2023:259-271. Petrikov SS, Khubutiya MSh, Popova TS. *Natsional'noe rukovodstvo «Parenteral'noe i enteral'noe pitanie».* 2-e izd. 2023:259-271. (In Russ.).

13. Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J, Scheiner D, Westphal M. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2017 Feb;17:75-85. Epub 2016 Oct 27. PMID: 28361751. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.09.007

14. Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39:1263-1268.

15. Zhang D, Li Y, Ding L, Fu Y, Dong X, Li H. Prevalence and outcome of acute gastrointestinal injury in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(43):e12970. PMID: 30412121; PMCID: PMC6221717. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012970

16. Hu B, Sun R, Wu A, Ni Y, Liu J, Guo F, Ying L, Ge G, Ding A, Shi Y, Liu C, Xu L, Jiang R, Lu J, Lin R, Zhu Y, Wu W, Xie B. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study. *Crit Care*. 2017 July 14;21(1):188. PMID: 28709443; PMCID: PMC5513140. https://doi.org/10.1186/s13054-017-1780-4

17. Reintam Blaser A, Bachmann KF, Deane AM. Gastrointestinal function in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2023 Sept 01; 26(5):463-469. Epub 2023 June 19. PMID: 37389469. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000955

18. Zhong M, Xu W, Qiu Y, Li L, Qu H, Chen E. Association of Changes in Acute Gastrointestinal Injury Grade with Prognosis in Critically Ill Patients: A Prospective, Single-Center, Observational Study. *J Multidiscip Healthc*. 2021 Feb 05;14:279-286. PMID: 33574672; PMCID: PMC7872930.

19. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 May-June;33(3):277-316. PMID: 19398613.

20. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(3):318-324.

21. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med*. 2014;20(4):214-223.

22. Sertaridou E, Papaioannou V, Kolios G, Pneumatikos I. Gut failure in critical care: old school versus new school. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(3):309-322.

23. Krezalek MA, DeFazio J, Zaborina O, Zaborin A, Alverdy JC. The shift of anintestinal "microbiome" to a "pathobiome" governs the course and outcome ofsepsis following surgical injury. *Shock*. 2016;45(5):475-482.

24. Zaborin A, Smith D, Garfield K, Quensen J, Shakhsheer B, Kade M, et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communitiespresent in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio*. 2014;5(5):e01361-14.

25. Morowitz MJ, Carlisle EM, Alverdy JC. Contributions of intestinal bacteria tonutrition and metabolism in the critically ill. *Surg Clin North Am*. 2011;91(4):771-785.

26. Reintam Blaser A, Bachmann KF, Deane AM. Gastrointestinal function in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2023 Sep 1;26(5):463-469. Epub 2023 June 19. PMID: 37389469. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000955

27. Петриков С.С., Хубутия М.Ш., Попова Т.С. *Национальное руководство «Парентеральное и энтеральное питание»*. 2-е изд. 2023:637-639. Petrikov SS, Khubutiya MSh, Popova TS. *Natsional'noe rukovodstvo «Parenteral'noe i enteral'noe pitanie»*. 2-e izd. 2023:637-639. (In Russ.).

28. Tremel H, Kienle B, Weilemann LS, Stehle P, Fürst P. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology*. 1994 Dec;107(6):1595-1601. PMID: 7958669.

29. Yong L, Lu Q-P, Liu S-H, Fan H. Efficacy of Glutamine-Enriched Nutrition Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Jan;40(1):83-94. Epub 2015 Feb 05. PMID: 25655622. https://doi.org/10.1177/0148607115570391

30. Tao X, Yang Y, Xu S, Xiong Q. Efficacy of immune nutrients in severe acute pancreatitis: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Oct 27; 102(43):e35615. PMID: 37904469; PMCID: PMC10615524.

31. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. 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.

32. Singer P, ed. *Nutrition in Intensive Care Medicine: Beyond Physiology*. Basel, Switzerland: Karger; 2013.

33. Жуков А.В., Грицан А.И., Беляев К.Ю., Беляева И.П. Особенности контроля нутритивно-метаболического статуса и нутритивной поддержки пациентов с панкреатогенным сепсисом (обзор литературы). *Общая реаниматология*. 2024;20(2):70-82. Zhukov AV, Gritsan AI, Belyaev KYu, Belyaeva IP. Nutritional and Metabolic Status Control and Nutritional Support in Patients with Pancreatic Sepsis (Review). *General Reanimatology*. 2024;20(2):70-82. (In Russ.). https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-70-82

34. Сивков О.Г., Лейдерман И.Н., Сивков А.О., Колчанов А.А., Башлыков Г.Д. Прогностические тесты непереносимости постпилорического энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита. *Общая реаниматология*. 2022;18(3):11-20. Sivkov OG, Leyderman IN, Sivkov AO, Kolchanov AA, Bashlykov GD. Prognostic Tests of Intolerance to Postpyloric Feeding in Early Acute Pancreatitis. *General Reanimatology*. 2022;18(3):11-20. (In Russ.). https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-11-20

35. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, Löser C, Madl C, Meier R, Phillips M, Rasmussen HH, Van Hooft JE, Bischoff SC. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clinical Nutrition*. 2024;43(2):395-412. Published: December 27, 2023.

Поступила 09.04.2024
Received 09.04.2024
Принята к печати 28.04.2024
Accepted 28.04.2024