

Статус питания больных хроническим панкреатитом

И.В. МАЕВ, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Д.Н. АНДРЕЕВ, Т.В. БИДЕЕВА

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Nutritional status in patients with chronic pancreatitis

I.V. MAEV, YU.A. KUCHERYAVYI, D.N. ANDREEV, T.V. BIDEeva

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Аннотация

Хронический панкреатит (ХП) — воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), сопровождающееся повреждением функционирующей паренхимы и протоков с развитием необратимых структурных изменений (фиброз, кальцификация) и невозможной утерей эндо- и экзокринной функции этого органа. Мальдигестия является типичным исходом ХП любой этиологии с длительным анамнезом. Основой мальнутриции у пациентов с ХП считается мальабсорбция жира. Тяжесть мальнутриции у больных ХП коррелирует с тремя основными патогенетическими факторами: первичный дефицит питательных веществ, панкреатическая мальдигестия и вторичный синдром мальабсорбции (потеря питательных веществ), гиперметаболизм, обусловленный воспалительным процессом в ПЖ и определяющий тяжесть заболевания. Развитие нутритивной недостаточности у больных ХП является не просто осложнением этого заболевания, мальнутриция оказывает важное влияние на его течение. У больных с тяжелой мальнутрицией отмечается достоверное снижение активности панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, кале, крови, коррелирующее со снижением количества общего белка и альбумина в крови.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, мальнутриция, мальдигестия, мальабсорбция.

Chronic pancreatitis (CP) is an inflammatory disease of the pancreas, accompanied by damage to the functioning parenchyma and ducts to develop irreversible structural changes (fibrosis, calcification) and irreparable loss of the endocrine and exocrine functions of this organ. Maldigestion is a typical outcome of CP of any etiology with a long-term history. Fat malabsorption is considered as a basis for malnutrition in patients with CP. The severity of malnutrition in patients with CP correlates with three major pathogenetic factors: primary nutrient deficiency, pancreatic maldigestion and secondary malabsorption syndrome (nutrient loss), hypermetabolism that is caused by an inflammatory process in the pancreas and that determines the severity of the disease. Malnutrition in patients with CP is not just a complication of this disease, but has an important impact on its course. Patients with severe malnutrition are noted to have the significantly lower activity of pancreatic enzymes in the duodenal contents, feces, and blood, which is correlated with the smaller blood amount of total protein and albumin.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreatic exocrine insufficiency, malnutrition, maldigestion, malabsorption.

ВНПЖ — внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
ДИ — доверительный интервал
ЗФТ — заместительная ферментная терапия
ИМТ — индекс массы тела
КЖ — качество жизни
НН — нутритивная недостаточность
НП — нутритивная поддержка
ПВ — пищевые волокна
ПЖ — поджелудочная железа

РСБ — ретинолсвязывающий белок
СД — сахарный диабет
СП — статус питания
СР — свободные радикалы
СЦТ — среднепочечные триглицериды
ТМТ — тощая масса тела
ХП — хронический панкреатит
ХС — холестерин
ХЦК — холецистокинин
ЭНПЖ — экзокринная недостаточность ПЖ

Хронический панкреатит (ХП) — воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), сопровождающееся повреждением функционирующей паренхимы и протоков с развитием необратимых структурных изменений (фиброз, кальцификация) и

невозможной утерей эндо- и экзокринной функции этого органа [1]. Предполагаемая распространенность ХП составляет приблизительно 50 случаев на 100 тыс. населения [2]. Мальдигестия (абсолютный дефицит секреции ферментов ПЖ) является типичным исходом ХП любой этиологии с длительным анамнезом, постнекротического острого панкреатита, состояний после резекции ПЖ или панкреатэктомии у больных ХП [3]. Экзокринная недостаточность ПЖ (ЭНПЖ) у больных ХП может сопрово-

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., проф., член-корр. РАН, профессор по учебной работе, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии,

Кучерявый Юрий Александрович — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Бидеева Татьяна Викторовна — аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; e-mail: dna-mit@mail.ru

жаться стеатореей, потерей массы тела и мальнутрицией [4], а также снижением качества жизни (КЖ) [5].

Средний период от момента манифестации симптомов ХП до появления признаков мальдигестии составляет приблизительно 8–9 лет у больных алкогольным ХП и превышает 15 лет при идиопатическом неалкогольном панкреатите [6]. За этот период многие пациенты с ХП страдают от упорной панкреатической боли, многие из которых, несмотря на отказ от курения и употребления алкоголя, подвержены риску наркотической зависимости в случаях необходимости применения наркотических анальгетиков [7, 8]. Низкая эффективность консервативных мероприятий по купированию боли формирует у ряда больных ХП показания к хирургическому лечению (резекционные или комбинированные с продольной панкреатоеюностомией методики или тотальная панкреатэктомию с аутоперитонеализацией островковых клеток ПЖ) [7], в исходе которых тяжесть мальдигестии увеличивается.

Разумно предполагать, что выраженное структурное повреждение ПЖ с глубокой функциональной недостаточностью этого жизненно важного органа не может не влиять на обмен веществ пациента ввиду нарушения нормального переваривания и всасывания питательных веществ, прогрессирующего дефицита макро- и микронутриентов и часто сопутствующего сахарного диабета (СД) [3]. Несмотря на то что врачи обращают внимание на возможность нутритивной недостаточности (НН) у больных ХП, в реальной практике мальнутриция у пациентов с патологией ПЖ остается частым явлением [9].

Поэтому можно смело утверждать, что развитие дефицита питательных веществ и НН — явлением при ХП, частота которого недооценена. В некоторой степени это объясняется довольно сложной патофизиологией мальнутриции при данном заболевании, включая помимо мальдигестии и СД разнообразные ограничения в питании, особенно при усилении боли после приема пищи, специфику рациона, обусловленную хроническим алкоголизмом и другое [6, 10], что подробно будет обсуждено в этой статье.

Цель статьи состоит в комплексной оценке роли статуса питания (СП; нутритивного статуса) и НН у больных ХП, подходов к диагностике и коррекции отклонений СП с учетом известного в прошлом опыта, настоящих реалий и возможных перспектив в будущем.

СП и ХП. История изучения. Аспекты оценки СП и особенностей питания у больных ХП в литературе всесторонне изучены, начиная со специально спланированных работ середины — конца 80-х годов XX века [11, 12] и заканчивая недавними публикациями [13–15]. При этом, оставаясь объективным, нельзя утверждать, что посвященных оценке СП у больных ХП исследований очень много, но число этих публикаций определенно увеличивается. Многие работы в этой области оценивали всего лишь отдельные маркеры [11, 16, 17] или небольшую комбинацию параметров [12, 14, 15, 18–24] — дефицит жирно- и водорастворимых витаминов, микроэлементов, транспортных белков крови, липидов, параметров клинического анализа крови и др. Некоторые работы оценивали наличие мальнутриции или ее осложнений в комбинации с некоторыми нутриционными параметрами [12–14, 19, 25, 26], а также эффективность воздействия заместительной ферментной терапии (ЗФТ) на динамику параметров СП у пациентов с ХП [12, 13, 27]. В целом основные исследования, оценивающие СП у больных ХП, приведены в **таблице**.

Патофизиология НН при ХП. Безусловно, основой мальнутриции у пациентов с ХП считается мальабсорбция жира [28]. При этом тяжесть мальнутриции у больных ХП коррелирует с тремя основными патогенетическими факторами [4, 6]:

- первичный дефицит питательных веществ, обусловленный хроническим алкоголизмом и выраженной болью с усилением после приема пищи, когда в силу комплекса причин ограничен качественный и количественный рацион;
- мальдигестия и вторичный синдром мальабсорбции (потеря питательных веществ);
- гиперметаболизм, обусловленный воспалением в ПЖ и определяющий тяжесть заболевания (избыточный расход энергии).

Общепризнано, что пациенты с ХП часто самостоятельно урезают свой рацион по причине как усиления боли после приема пищи, так и ограничения жирной пищи и пищевых волокон (ПВ), усиливающих стеаторею и диарею [3, 6]. Действительно, низкий ИМТ (<20 кг/м²), диарея и стеаторея фиксируются соответственно у 32, 57 и 24% больных ХП, нуждающихся в медицинской реабилитации [29]. В ряде других исследований показано, что НН у нуждающихся в хирургическом лечении больных ХП сохраняется в течение длительного периода времени после операции [30–32]. В одном из последних исследований у больных алкогольным ХП по сравнению со злоупотребляющими алкоголем лицами без панкреатита отмечены снижение тощей массы тела (ТМТ) при сохраненной жировой прослойке, дефицит магния и витамина D, а также достоверно более низкий уровень ХС [24].

У пациентов с ХП вслед за повреждением паренхимы ПЖ и прогрессирующим фиброзом в сочетании с дефицитом секреции бикарбонатов развивается мальдигестия, замыкающая порочный круг патогенеза, определяя невозможность организму переваривать пищу и усваивать даже достаточный и сбалансированный рацион без ЗФТ [33].

Состояние гиперметаболизма у пациентов с ХП определяется активностью воспалительного процесса в ПЖ. Приступы ХП сопровождаются метаболической реакцией, которую сложно отличить от приступов острого панкреатита [34] или сепсиса [35, 36], особенно с учетом того, что она увеличивает тяжесть обострения [37]. Экспериментальные исследования, демонстрирующие рост энерготрат покоя у больных ХП на 30–50% выше нормы [21], свидетельствуют о феномене гиперметаболизма у больных ХП [38]. Протеолиз скелетной мускулатуры в условиях гиперметаболизма сопровождается снижением уровня аминокислот на 40% от нормы, а также общего объема мышечной массы на 15% [10]. Это представляется чрезвычайно важным, особенно в связи со значительным повышением летальности у пациентов с острым панкреатитом и персистирующим отрицательным балансом азота [39].

Нередко у больных ХП наблюдается так называемое состояние катаболического стресса с увеличенными уровнями катехоламинов и кортизола и нарушением баланса секреции инсулина/глюкагона в результате дисфункции β-клеток, что определяет развитие инсулинрезистентности [10, 40]. Жировой обмен у больных ХП также может меняться в связи с активацией липолиза и ускорением процессов перекисного окисления липидов [34, 41], при этом клиренс липидов может уменьшаться, приводя к гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии [10, 34, 42].

Таким образом, гиперметаболизм при ХП может приводить к постепенному истощению запасов питательных веществ, а персистирующая симптоматика (боль, тошнота и рвота, гастростаз, продолжающийся прием алкоголя) будет служить причиной нарушения питания и усугублять дефицит макро- и микронутриентов [33, 43].

Помимо рассмотренных, можно указать и ряд других, менее обоснованных с научной точки зрения, механизмов, возможно играющих роль в развитии мальнутриции у больных ХП. Так, глюкозурия как причина потери питательных веществ и вторичных ограничений в питании, а также сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта могут являться дополнительными источниками потерь или недостаточного поступления питательных веществ. Вследствие хронического алкоголизма для больных типичны гипокинезия, физическая инертность, что служит фоном для прогрессирующей мышечной гипотрофии [29].

НН и клиническое течение ХП. Развитие НН у больных ХП является не просто осложнением этого заболевания, мальнутриция оказывает важное влияние на его течение. У больных с тяжелой мальнутрицией отмечается достоверное снижение активности ферментов ПЖ в дуоденальном содержимом, кале, крови, коррелирующее со снижением количества общего белка и альбумина крови [3]. У таких больных отмечается значительное уменьшение размеров ПЖ по данным визуализирующих исследований. Необходимо отметить, что данная тенденция наблюдается при всех клинических типах трофологической недостаточности, изменения более выражены при маразме [3]. При

Клинические исследования, посвященные оценке СП у больных ХП

Автор, ссылка	Год	Число больных/структура исследования	Измененные маркеры СП, комментарии
80-е годы XX века			
Kalvaria [11]	1986	44 с ХП/83 контроль (44 здоровых + 39 с болезнью Крона)	Витамин Е. Низкий уровень у 75% с ХП вне зависимости от ВНПЖ
Twersky [12]	1989	Обзор небольших исследований	Жирорастворимые витамины, В ₁₂ , кальций, цинк, селен. На 10—20% снижение ИМТ как следствие диеты + ВНПЖ. Невозможность нормализовать СП панкреатином. 50% летальность за 12 лет
90-е годы XX века			
Glasbrenner [16]	1991	137 с ХП/58 контроль; 89,8% с ЭНПЖ	Дефицит витамина В ₁₂ и фолиевая кислота 5,7 и 3,6% случаев соответственно. Нет зависимости от степени ЭНПЖ
Marotta [21]	1994	44 с ХП/83 контроль (44 здоровых + 39 с болезнью Крона)	Жирорастворимые витамины, РСБ, липиды сыворотки Снижение уровня витамина Е 75% (общий)/91% (при стеаторее) Снижение витамина А 16% (общий)/38% (при стеаторее)
Morillas Ariño [26]	1997	40 с панкреатогенным СД. Одномоментное несравнительное	У 29 (72,5%) пациентов выявлена мальнутриция, наиболее часто встречалась смешанная (белково-энергетическая) недостаточность — у 19 (47,5%) больных
00-е годы XIX века			
Haaber [25]	2000	32 с ХП без ЭНПЖ/26 с ЭНПЖ; все с нормальным ИМТ. Одномоментное	Снижение минеральной плотности костной ткани у 56%/69% больных с ХП/ЭНПЖ; средние концентрации витамина D в сыворотке крови ниже нормы в обеих группах
Hartmann [22]	2007	58 с ХП/92 контроль (протеомика)	РСБ, аполипопротеин А-II (АpoA-II), АpoC-I, АpoC-II, АpoC-III, транстретин Достоверное снижение при ХП по сравнению с контролем
Dujšikova [19]	2008	73 больных с ХП. Одномоментное	Витамин D, кальций Остеопатия в 39%, остеопения в 26%, остеопороз в 5% и остеомаляция в 8% случаев
Girish [17]	2009	101 пациент с ХП (34 — алкогольный, 67 тропический)/89 — контроль. Проспективное	Достоверное снижение содержания цинка в эритроцитах относительно контроля ($p<0,001$), более выраженное при тропическом ХП, чем при алкогольном ($p=0,001$), а также при СД ($p=0,036$). Корреляция уровня цинка с панкреатической эластазой в кале ($r=0,587$; $p<0,001$)
Schnitzler [23]	2010	13 больных алкогольным ХП	Витамин D, витамин С, магний Достоверное снижение при ХП по сравнению с контролем
Sobral-Oliveira [24]	2011	48 с ХП/60 контроль	Магний, витамин D, витамин В ₁₂ , общий ХС и липопротеиды низкой плотности
B. Lindkvist [20]	2012	114 с ХП, в том числе 38 с ВНПЖ. Ретроспективное	Гемоглобин, альбумин, преальбумин, РСБ, магний
Кучерявый Ю.А. [18]	2012	1637 с ХП. Ретроспективное многоцентровое	Гемоглобин, лимфоциты, альбумин, остеопороз. Мальнутриция выявлена у 45,9% больных с ХП
Sikkens [14]	2013	40 с ХП, в том числе 28 с ВНПЖ	Дефицит витаминов А, D, Е и К в 3, 53, 10 и 63% случаев соответственно. Остеопения и остеопороз в 45 и 10% случаев соответственно
Duggan [15]	2014	128/66 Проспективное контролируемое когортное	Дефицит витаминов А и С 14,5 и 24,2% случаев соответственно
Bang [13]	2014	11 972 с ХП/20 769 с циррозом печени. Ретроспективное	Риск (отношение риска — ОР) любых переломов составил 1,7 для ХП (при 95% ДИ от 1,6 до 1,8). Алкогольная этиология ХП ассоциировалась с большим риском переломов, чем при неалкогольной циррозе печени (ОР 2,4 против 1,5; $p<0,0001$) и ХП неалкогольной этиологии (ОР 2,0 против 1,5; $p<0,0001$). Пациенты, получающие ЗФТ по поводу мальабсорбции жира, характеризовались минимальным риском переломов (ОР 0,8 при 95% ДИ от 0,7 до 0,9).

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ВНПЖ — внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; ДИ — доверительный интервал; РСБ — ретинолсвязывающий белок; ХС — холестерин.

комплексном лечении трофологической недостаточности и поэтапно проводимой нутритивной коррекции отмечается увеличение размеров ПЖ, коррелирующее с увеличением объема секретиции и увеличением ИМТ [44—46], не зависящем от исход-

ной формы недостаточности (маразм, квашиоркор, смешанная форма) [45]. Это свидетельствует об относительной обратимости изменений в тех случаях, когда отсутствуют выраженный фиброз и кальцификация ПЖ. Напротив, в случае выраженных

структурных изменений ПЖ, обусловленных ХП, ее функция может не восстановиться.

В экспериментальных исследованиях доказано, что тяжесть мальнутриции коррелирует с выраженностью гипотрофии эндокринного аппарата ПЖ и уровнем секреции инсулина, причем СД, приобретенный вследствие тяжелой трофологической недостаточности, не является обратимым [47].

Убедительная доказательная база, подтверждающая значимость мальнутриции в развитии тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ и ее фиброза подтверждена результатами морфологических исследований на секционном материале. Канонической работой в этой области считается исследование В. Volk и S. Lazarus [48], впервые при помощи световой микроскопии в эксперименте на кроликах доказавших развитие атрофии ацинусов ПЖ и уменьшение количества зимогенных гранул на фоне низкокалорийной диеты, что в дальнейшем подтверждено этими же авторами при электронно-микроскопическом исследовании [49]. Следующей важнейшей вехой в изучении взаимосвязи мальнутриции и морфологических изменений ПЖ стала работа W. Blackburn и K. Vinijchaikul [50], впервые доказавших при помощи электронной микроскопии развитие не только атрофии, но и фиброза ПЖ при тяжелой мальнутриции на модели квашиоркора. В дальнейших исследованиях показано, что у больных квашиоркором атрофические и фиброзные изменения паренхимы ПЖ сочетаются с жировой дистрофией, наиболее выраженной в печени, но регистрирующейся и в ПЖ. Фиброз отмечается во всех отделах ПЖ, но при этом тяжелые фиброзные изменения нехарактерны. При маразме частота фиброзных изменений ПЖ значительно выше и составляет 29,2 и 32% для форм маразм-квашиоркор и маразм соответственно [51].

Исходя их результатов изложенного и различных наблюдений, можно полагать, что у пациентов с ХП и НН повышен риск развития осложнений и худшего прогноза [52], однако исследований высокого методологического качества, достоверно подтверждающих эти факты, пока не проведено [53]. Существуют данные о наличии НН у больных ХП, нуждающихся в хирургическом лечении, сохраняющейся и в послеоперационном периоде в течение длительного периода времени [30–32] с наличием худшего послеоперационного прогноза у больных, оперированных в объеме панкреатодуоденальной резекции или панкреатэктомии, и имевших хронический панкреатит и/или НН до операции [31, 32]. Возможным теоретическим объяснением данных фактов является наличие иммунодефицита у больных ХП и мальнутрицией [52]. Так, согласно недавно полученным нами данным отношение шансов развития осложнений (псевдокист, парапанкреатического выпота, абсцесса) у больных с низким ИМТ составило 4,81 (при 95% ДИ от 2,04 до 8,23) [18]. Таким образом, можно предполагать, что тяжелая НН может усугублять течение ХП, тяжесть экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ. Своевременная диагностика мальнутриции и коррекция лечения — адекватная ЗФТ и нутритивная поддержка (НП) — служат залогом успеха долгосрочной стратегии лечения больных ХП.

Оценка СП у больных ХП. Исследование СП у пациента с ХП базируется на мультидисциплинарном подходе, включая следующее [6, 53]:

- оценку клинической картины;
- диагностику экзо- и эндокринной функции ПЖ;
- изучение состава тела, плотности костной ткани, биохимического и клинических анализов крови;
- определение рациона и образа жизни;
- психологическую экспертизу, обращая особое внимание на потенциально зависимые с СП симптомы и факторы риска (тошнота, анорексия, ситофобия, боль, злоупотребление алкоголем и курение).

Оценка биохимических маркеров СП должна проводиться 1–2 раза в год, включая определение содержания в крови жирорастворимых витаминов и микроэлементов [6].

Поскольку масса тела и ИМТ имеют большое значение в оценке СП, особенно их динамика, нужно помнить, что базировать свое представление о СП пациента с ХП, опираясь только на эти параметры, нельзя. Задержка жидкости в организме пациента с гипопропротеинемией на фоне НН может характеризоваться отсут-

ствием динамики массы тела или даже увеличением ее и ИМТ (асцит, отеки). Поэтому необходимо комплексное антропометрическое исследование в сочетании с биоимпедансометрией, которое разумно повторять каждые 3–6 мес [3]. Это обусловлено тем, что у пациентов с ХП, характеризующихся нормальным и относительно стабильным ИМТ, может прогрессировать белковая недостаточность с постепенным снижением мышечной массы. Это будет определять появление мышечной слабости, утомляемости и ухудшение прогноза, в частности увеличение частоты послеоперационных осложнений после хирургических вмешательств у больных ХП [30].

Ярд антропометрических параметров оценки СП, включая объем мышц плеча, толщину кожно-жировой складки над трицепсом и измерение ТМТ должны использоваться для комплексной оценки СП у больных ХП, особенно при наличии отеков и асцита, однако поправки на возраст и пол к условным нормам также должны учитываться [53].

Биоимпедансометрия — легко воспроизводимый, портативный, неинвазивный и относительно недорогой метод оценки состава тела и СП, который может быть выполнен почти у любого субъекта. В рекомендациях [54–56] ESPEN сообщается, что исследования по биоимпедансометрии у здоровых лиц и пациентов с различными заболеваниями показали возможность определения ТМТ, массы функционирующих соматических клеток, содержания воды, включая дифференциацию на внутри- и внеклеточную жидкость [3]. Полученные результаты свидетельствуют, что методика биоимпеданса объективна у здоровых лиц и у пациентов со стабильным водно-электролитным балансом и поправкой при расчете на возраст, пол и этническую принадлежность. Клиническое использование биоимпеданса у субъектов с выраженными отклонениями от нормального ИМТ или отечно-асцитическим синдромом не может быть рекомендовано в качестве метода повседневного обследования пациентов [6].

Поскольку функция скелетной мускулатуры коррелирует с общим объемом белка, массой клеток тела, снижение мышечной массы неизменно приводит к морфологическим изменениям скелетной мускулатуры и функциональным нарушениям [57]. В различных исследованиях показана корреляция между мышечной силой и исходами острых и хронических заболеваний [57–59]. У пациентов с выраженной мальнутрицией интенсивная НП в первую очередь восстанавливает мышечную силу, в то время как изменения состава тела восстанавливаются существенно медленнее. Поэтому только долгосрочная НП по специально разработанному индивидуальному плану может способствовать увеличению мышечной массы и силы, а также постепенным восстановлением СП в целом [56, 60].

Расчет энерготрат покоя помогает прогнозировать необходимый уровень восполнения энергии для восстановления массы тела и оптимизации НП с целью предотвращения различных осложнений [61], однако данная технология недоступна для большинства клиник ввиду отсутствия необходимого оборудования и квалифицированного персонала. Наиболее простой и часто используемой методикой является использование уравнений Харрис—Бенедикт, результаты которых зависят от роста, массы тела, пола и возраста пациента [62].

В связи с высокой распространенностью патологии костной ткани у больных ХП можно полагать необходимым проводить денситометрию 1 раз в год, однако никаких специально спланированных исследований, подтверждающих целесообразность подобной тактики, до не проведено [6].

Значение оценки дефицита микронутриентов подчеркивает взаимосвязь с тяжестью экзокринной недостаточности ПЖ, что даже позволяет разрабатывать диагностические методики выявления недостаточности ПЖ путем определения микронутриентов в сыворотке крови. Недавнее исследование В. Lindkvist и соавт. [20], включавшее 114 больных ХП, оценивало различные маркеры НН в качестве признака экзокринной недостаточности ПЖ, подтвержденной ¹³C-дыхательным тестом со смешанными триглицеридами. Эти маркеры включали гемоглобин, гематокрит, протромбиновое время, лимфоциты, общий белок, альбумин, преальбумин, РСБ, ХС, триглицериды, амилазу, фолиевую кислоту, витамин В₁₂, гликированный гемоглобин, трансферрин,

ферритин, магний и цинк. Исследователи обнаружили, что экзокринная недостаточность ПЖ ассоциирована с более низкими уровнями магния, гемоглобина, альбумина, преальбумина и РСБ. Уровень магния в сыворотке $<2,05$ мг/дл продемонстрировал самую сильную ассоциацию с экзокринной недостаточностью ПЖ (отношение шансов 14,3 при 95% ДИ от 2,76 до 74,2) [63]. В новых рекомендациях ASPEN не указаны в качестве главных маркеров НН уровни альбумина и преальбумина в сыворотке крови, поскольку эти показатели более информативны при воспалении, и никакие существенные изменения этих лабораторных маркеров не ассоциированы с потерей массы тела, ограничением энергетической ценности рациона или балансом азота [64].

Коррекция НН. Диета. Согласно программе скрининга риска развития НН (NRS 2002; [65]) детализация текущих и привычных особенностей питания должна быть осуществлена диетологом у всех пациентов, имеющих риск развития НН. Суточный рацион может быть оценен с помощью 24-часового пищевого дневника или методики тщательного сбора пищевого анамнеза с последующим использованием специального программного обеспечения, позволяющего получить подробную информацию о поступлении энергии, белка, жира и микронутриентов. Для оценки определенных продуктов может быть использован специализированный опросник (Food Frequency Questionnaire) [66].

Построение рациональной диеты и плана динамических посещений врача позволяет контролировать соответствие реальному потреблению белка пациентом и поступлению энергии в организм относительно рекомендованного [6]. В рандомизированном исследовании доказано, что использование такого подхода в сочетании с НП у пациентов с ХП и НН позволяют достичь увеличения массы тела и ИМТ, а также уменьшить объем экскреции жира с каловыми массами [67].

Диетологические рекомендации начинаются с полного воздержания от алкоголя. Должна быть рассчитана необходимая суточная энергетическая ценность рациона. Расчет энерготрат покоя, особенно у пациентов с низким ИМТ (<20 кг/м²), необходим для оптимального расчета суточной энергетической ценности ввиду увеличения энерготрат покоя. Считается, что у 80% пациентов суточная энергетическая ценность рациона из расчета 35 ккал/кг/сут может компенсировать увеличение энерготрат покоя [4].

Рекомендуется частое дробное питание (4–8 раз в день) с ограничением употребления углеводов, особенно при инкреторной недостаточности ПЖ [4, 6]. В рационе целесообразно достаточное содержание белка — 1–1,5 г/кг/сут, так как он хорошо переносится больными ХП. В случае, если энергетическая ценность рациона на 30–40% определена жирами, то такой режим питания хорошо переносится, особенно в случае преобладания жиров растительного происхождения [3].

У больных с дефицитом массы тела и/или персистирующей стеатореей с целью увеличения абсорбции жира возможна попытка применения среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) в качестве добавки к пище [4, 6]. СЦТ в неизменном виде абсорбируются в тонкой кишке в отсутствие липазы, колипазы и солей желчных кислот и попадают в портальный кровоток. Однако СЦТ характеризуются низкой энергетической ценностью и имеют плохие органолептические свойства (горький вкус), что теоретически позволяет их использовать не более 50 г/сут. Более высокие дозы СЦТ могут индуцировать избыточное появление кетоновых тел и вызывать ряд нежелательных явлений (судороги, тошнота и диарея) [68], и это предполагает крайне осторожное применение СЦТ у больных ХП и СД [4]. Пациентам с клиническими или лабораторными признаками дефицита микронутриентов показана целенаправленная коррекция с восполнением выявленного дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и/или витамина В₁₂ и/или других микронутриентов (цинк, кальций, магний, фолиевая кислота и др.).

Традиционно пациентам с ХП рекомендуется диета с низким содержанием ПВ, что объясняется возможной абсорбцией ферментов волокнами пищи и усугублением мальабсорбции. Нивелировать дефицит сорбируемых ПВ ферментов может экзогенное их поступление в составе ферментного препарата [9, 69–71], что в идеале формирует представление о возможности обычного «здорового» питания у пациента с ХП. Вопрос только в препара-

тах панкреатина, их качестве и дозе. У 10–15% пациентов с ХП адекватная ЗФТ обеспечивает стабилизацию массы тела, что лишает необходимости проводить коррекцию СП [72, 73]. Универсальными клиническими маркерами при долгосрочном наблюдении пациентов с ХП являются общее хорошее самочувствие больных и увеличение массы тела [6].

Изменение образа жизни. Для минимизации риска НН и риска прогрессирования ХП необходимы исключение курения и употребления алкоголя, оценка полноты соблюдения предписанной схемы лечения (применение ферментных препаратов и соблюдение режима дозирования) и контроля боли. Для достижения оптимального результата нутритивной коррекции необходима дозированная физическая активность [57–59].

Нутритивная коррекция. Мальдигестия макронутриентов — основная причина прогрессирующих нутриционных и метаболических нарушений у больных ХП.

Показания к нутритивной коррекции и выбор метода определяются степенью мальдигестии и текущим СП. Главной целью нутритивной коррекции является гарантирование достаточного поступления макро- и микронутриентов для уменьшения мальдигестии, мальабсорбции и других факторов риска, что в итоге обеспечит профилактику или лечение НН [3]. Лечение ВНПЖ начинается с диетологических рекомендаций и ЗФТ препаратами панкреатина. Приблизительно 80% пациентов с ХП отвечают стабилизацией СП на стандартную комплексную терапию, включающую применение анальгетиков, панкреатических ферментов, изменение питания и образа жизни [3]. В среднем 10–15% больных ХП нуждается в нутритивной коррекции, в 5% случаев обосновано энтеральное зондовое питание и лишь у 1% больных по показаниям выполняется парентеральное питание [3, 72, 74–76].

Эффективность использования энтерального зондового питания в качестве НП у пациентов с панкреатитами отмечена во многих исследованиях [10, 77, 78]. Показано, что энтеральное зондовое питание способствует не только улучшению показателей СП, но и уменьшению выраженности абдоминальной боли. Возможным объяснением эффекта купирования боли при использовании энтерального питания у больных ХП является возможное снижение уровня холецистокинина (ХЦК), высокое содержание которого в сыворотке крови, вероятно, определяет персистенцию боли у больных ХП [79]. Другими словами, у пациента с ХП, получающего скудное питание, стимуляция секреторной активности ПЖ после приема пищи будет минимальной [80], вызывая уменьшение секреции ХЦК.

Антиоксиданты. Эффективность применения антиоксидантных витаминно-минеральных комплексов с целью повышения КЖ и уменьшения панкреатической боли активно обсуждается в последние годы [4]. Первые обследования у больных ХП показали снижение уровня цистеина, цистеинглицина, глутатиона [81], токоферола, витамина А и каротиноидов, селена [82], что позволяет предполагать взаимосвязь дефицита антиоксидантов с воспалением в ткани ПЖ. Действительно, в условиях оксидантного стресса свободные радикалы (СР) и продукты перекисного окисления могут разрушать клетки за счет прямой деструкции клеточной мембраны или повреждения сигнальных проводящих путей [83]. СР и продукты перекисного окисления могут вызывать дегрануляцию тучных клеток с индукцией хемотаксиса, воспаления и боли [84]. В ряде исследований отмечено наличие оксидантного стресса у больных алкогольным и идиопатическим ХП [81, 85–87]. Совокупность факторов позволила создать теорию (2012 г.), объясняющую, что накопление СР у больных ХП может усиливать повреждение ПЖ и вызывать более интенсивные боли [88].

Эффективность применения антиоксидантов с целью уменьшения панкреатической боли при ХП оценена во многих исследованиях [89–95]. Первые работы оценивали эффект монопрепаратов антиоксидантного действия — аллопуринол [91, 94], диметилсульфоксид (DMSO) [91], адеметионин [93] и даже куркумин [95] (активный компонент куркумы). В ряде работ оценивался эффект комбинированных антиоксидантных комплексов, содержащих селен, β-каротин, витамины С и Е, метионин с демонстрацией эффекта купирования боли [89, 90, 92, 96, 97].

Так, в исследовании G. Kirk и соавт. [89] пациентов с подозрением на ХП рандомизировали на две подгруппы, получающие антиоксидантный комплекс (селен 75 мкг, β -каротин 3 мг, токоферол 25 мг, аскорбиновую кислоту 150 мг и метионин 400 мг) или плацебо в течение 10 нед. Исследователи выявили существенное повышение КЖ, уменьшение боли, улучшение физического и социального функционирования у больных ХП, получающих антиоксидантный комплекс. При этом следует отметить, что исследование закончили только 19 из 36 включенных в него пациентов [89]. Самое крупное в настоящее время по объему включенных пациентов ($n=127$) рандомизированное исследование проведено позже Р. Bhardwaj и соавт. [96]. Пациенты получали антиоксидантный комплекс, содержащий 600 мкг селена, 540 мг аскорбиновой кислоты, 9000 МЕ β -каротина, 270 МЕ α -токоферола и 2000 мг метионина или плацебо. Исследователи показали существенное уменьшение числа дней без боли ($7,4\pm 6,8$ и $3,2\pm 4$ дня в месяц соответственно; $p<0,001$) и потребности в анальгетиках, снижение риска госпитализации по сравнению с таковыми в группе плацебо [96]. В другом недавнем плацебо-контролируемом исследовании 61 пациент с ХП получали плацебо или антиоксидантный комплекс в течение 3 мес [63]. Авторы отметили не только положительный эффект уменьшения панкреатической боли (у 17/31 против 9/30 в группе плацебо; $p=0,05$), но и опосредованный антифибротический эффект, оцененный по достоверному снижению уровня трансформирующего b -фактора роста в сыворотке крови ($p=0,001$) [63].

Однако недавно проведенное в Манчестере рандомизированное контролируемое исследование ANTICIPATE, сравнивающее эффект терапии антиоксидантами с плацебо у 70 пациентов с ХП, не выявило значительного уменьшения боли или повышения КЖ [98], создав прецедент с формированием серьезного противоречия с результатами ранее опубликованных исследований и публикации ряда дискуссионных работ, которые (нельзя сказать, что необъективно) критикуют эту работу [99, 100].

Безусловно, цитируемое исследование N. Siriwardena и соавт. [98] оказало влияние на результаты единственного метаанализа, оценивающего эффективность антиоксидантов в купировании боли у пациентов с ХП [101]. Этот метаанализ включал 9 рандомизированных исследований, в каждом из которых изучалась эффективность антиоксидантов при ХП в целом у 390 больных. Результаты этой работы демонстрируют достоверное увеличение содержания антиоксидантов в крови ($p<0,00001$) в отсутствие влияния на боль ($p=0,67$) и достоверном увеличении числа

нежелательных явлений ($p<0,01$), ни одно из которых не оказалось серьезным [101]. В этой связи нельзя не вспомнить результаты ранее выполненного метаанализ G. Bjelakovic и соавт. [102], показавших увеличение летальности у больных, принимающих антиоксидантные комплексы в течение в среднем 2,7 года для первичной или вторичной профилактики заболеваний сердца, онкологических и инфекционных заболеваний.

Таким образом, опираясь на результаты приведенных исследований, можно констатировать, что эффективность и безопасность длительного применения антиоксидантов с целью купирования боли еще предстоит доказать. Однако что же делать практикующему врачу для оптимального лечения больных ХП? По нашему мнению, теоретическая база применения антиоксидантов у больных ХП с целью купирования боли и попытки уменьшения воспаления, а также потенциального антифибротического действия определенно существует. Расхождение результатов клинических исследований может быть объяснено различиями по структуре исследований, вариабельной длительностью применения антиоксидантных препаратов и различающимся их составом (монокомпонентные, различные многокомпонентные комплексы).

Заключение

Таким образом, отклонения СП играют важную роль в патофизиологии ХП и прогнозе этого заболевания. Жесткое ограничение рациона без НП приводит не только к недостаточному поступлению энергии и незаменимых питательных веществ, но и усугубляет первичную недостаточность ПЖ, замыкая, таким образом, один из кругов патогенеза ХП.

В будущем следует ожидать появления исследований, оценивающих системный подход в лечении пациентов с ХП и различными рисками развития НН, на основании которых можно будет разработать алгоритмы ведения таких пациентов. Основное внимание должно концентрироваться на составе тела, абсорбции нутриентов и метаболизме, а также на определении дефицита микронутриентов. Нутритивная коррекция для широкого внедрения в повседневную практику должна быть оценена в контролируемых исследованиях с соответствующими клиническими исходами ХП (заболеваемость, КЖ, физическое функционирование и летальность).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Clain JE, Pearson RK. Diagnosis of chronic pancreatitis: is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am.* 1999;79:829-845.
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144:1252-1261.
- Kucheryavy YuA, Andreev DN. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Nutritional Ther.* 2014;3(3):122-132.
- Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2014;29:295-311.
- Pezzilli R, Morselli Labate AM, Ceciliato R, Frulloni L, Cavestro GM, Comparato G, Ferri B, Corinaldesi R, Gullo L. Quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2005;37:181-189.
- Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, Drewes AM, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7267-7275.
- Gachago C, Draganov PV. Pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3137-3148.
- Giger U, Stanga Z, DeLegge MH. Management of chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2004;19:37-49.
- Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol.* 2012;12:71-73.
- Skipworth JR, Raptis DA, Wijesuriya S, Puthuchery Z, Olde Damink SW, Imber C, Malagò M, Shankar A. The use of nasojejunal nutrition in patients with chronic pancreatitis. *JOP.* 2011;12:574-580.
- Kalvaria I, Labadarios D, Shephard GS, Visser L, Marks IN. Biochemical vitamin E deficiency in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1986;1:119-128.
- Twersky Y, Bank S. Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1989;18:543-565.
- Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen JE. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:320-326.

14. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, Bruno MJ. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13:238-242.
15. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:348-354.
16. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Büchler M, Kuhn K, Ditschuneit H. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? *Klin Wochenschr*. 1991;69:168-172.
17. Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency. *JOP*. 2009;10:651-656.
18. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В., Сайдуллаева М.Г., Джаватханова Р.Т., Смирнов А.В., Устинова Н.Н. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;7:10-16.
19. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8:583-586.
20. Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, Castineiras-Alvarino M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12:305-310.
21. Marotta F, Labadarios D, Frazer L, Girdwood A, Marks IN. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea. *Dig Dis Sci*. 1994;39:993-998.
22. Hartmann D, Felix K, Ehmann M, Schnölzer M, Fiedler S, Bogumil R, Büchler M, Friess H. Protein expression profiling reveals distinctive changes in serum proteins associated with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2007;35:334-342.
23. Schnitzler CM, Mesquita JM, Shires RJ. Cortical and trabecular bone microarchitecture and turnover in alcohol-induced chronic pancreatitis: a histomorphometric study. *Bone Miner Metab*. 2010;28:456-467.
24. Sobral-Oliveira MB, Faintuch J, Guarita DR, Oliveira CP, Carrilho FJ. Nutritional profile of asymptomatic alcoholic patients. *Arq Gastroenterol*. 2011;48:112-114.
25. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol*. 2000;27:21-27.
26. Morillas Ariño C, Hernández Mijares A, Morillas Ariño MJ, Aparisi Quereda L, Lluch Verdú I, Ascaso Gimilio JF, Carmena Rodríguez R. Nutritional status assessment in diabetes mellitus secondary to chronic alcoholic pancreatitis. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:373-376.
27. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:484-488.
28. Affronti J. Chronic pancreatitis and exocrine insufficiency. *Prim Care*. 2011;38:515-537.
29. Armbrrecht U. Chronic pancreatitis: weight loss and poor physical performance — experience from a specialized rehabilitation centre. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2001;40:332-336.
30. Riediger H, Adam U, Fischer E, Keck T, Pfeffer F, Hopt UT, Makowiec F. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:949-959; discussion 959-960.
31. Park JW, Jang JY, Kim EJ, Kang MJ, Kwon W, Chang YR, Han IW, Kim SW. Effects of pancreatectomy on nutritional state, pancreatic function and quality of life. *Br J Surg*. 2013;100:1064-1070.
32. Ahmad SA, Edwards MJ, Sutton JM, Grewal SS, Hanseman DJ, Maitheh SK, Patel SH, Bentram DJ, Weber SM, Cho CS, Winslow ER, Scoggins CR, Martin RC, Kim HJ, Baker JJ, Merchant NB, Parikh AA, Kooby DA. Factors influencing readmission after pancreaticoduodenectomy: a multi-institutional study of 1302 patients. *Ann Surg*. 2012;256:529-537.
33. Petersen JM, Forsmark CE. Chronic pancreatitis and maldigestion. *Semin Gastrointest Dis*. 2002;13:191-199.
34. Havala T, Shronts E, Cerra F. Nutritional support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989;18:525-542.
35. Di Carlo V, Nespoli A, Chiesa R, Staudacher C, Cristallo M, Bevilacqua G, Staudacher V. Hemodynamic and metabolic impairment in acute pancreatitis. *World J Surg*. 1981;5:329-339.
36. Shaw JH, Wolfe RR. Glucose, fatty acid, and urea kinetics in patients with severe pancreatitis. The response to substrate infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg*. 1986;204:665-672.
37. Hébuterne X, Hastier P, Péroux JL, Zeboudj N, Delmont JP, Rampal P. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1996;41:533-539.
38. Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL, Feurer ID. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. *Crit Care Med*. 1991;19:484-490.
39. Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;168:311-317.
40. Marulendra S, Kirby DF. Nutrition support in pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 1995;10:45-53.
41. Chowdhury RS, Forsmark CE, Davis RH, Toskes PP, Verne GN. Prevalence of gastroparesis in patients with small duct chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2003;26:235-238.
42. Davies AR, Froomes PR, French CJ, Bellomo R, Gutteridge GA, Nyulasi I, et al. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30:586-590.
43. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*. 1973;288:813-815.
44. Cuntz U, Frank G, Lehnert P, Fichter M. Interrelationships between the size of the pancreas and the weight of patients with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2000;27:297-303.
45. El-Hodhod MA, Nassar MF, Hetta OA, Gomaa SM. Pancreatic size in protein energy malnutrition: a predictor of nutritional recovery. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:467-473.
46. Saunier JF, Sarles H. Exocrine pancreatic function and protein-calorie malnutrition in Dakar and Abidjan (West Africa): silent pancreatic insufficiency. *Am J Clin Nutr*. 1988;48:1233-1238.
47. Swenne I, Borg LA, Crace CJ, Schnell Landström A. Persistent reduction of pancreatic beta-cell mass after a limited period of protein-energy malnutrition in the young rat. *Diabetologia*. 1992;35:939-945.
48. Volk BW, Lazarus SS. Rabbit Pancreas in Protein Malnutrition (Experimental Kwashiorkor) and after Cortisone Administration. *Am J Pathol*. 1960;37:121-135.
49. Lazarus SS, Volk BW. Electron microscopy and histochemistry of rabbit pancreas in protein malnutrition (Experimental kwashiorkor). *Am J Pathol*. 1964;44:95-111.
50. Blackburn WR, Vinijchaikul K. The pancreas in kwashiorkor. An electron microscopic study. *Lab Invest*. 1969;20:305-318.

51. Brooks SE, Golden MH. The exocrine pancreas in kwashiorkor and marasmus. Light and electron microscopy. *West Indian Med J.* 1992;41:56-60.
52. Schnelldorfer T, Adams DB. The effect of malnutrition on morbidity after surgery for chronic pancreatitis. *Am Surg.* 2005;71:466-472;discussion 472-473.
53. Duggan S, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:362-370.
54. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23:1226-1243.
55. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lillenthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23:1430-1453.
56. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, Lochs H, Kondrup J. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr.* 2009;28:78-82.
57. Tieland M, Dirks ML, van der Zwaluw N, Verdijk LB, van de Rest O, de Groot LC, van Loon LJ. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:713-719.
58. Candow DG, Forbes SC, Little JP, Cornish SM, Pinkoski C, Chilibeck PD. Effect of nutritional interventions and resistance exercise on aging muscle mass and strength. *Biogerontology.* 2012;13:345-358.
59. Geirsdottir OG, Arnarson A, Briem K, Ramel A, Jonsson PV, Thorsdottir I. Effect of 12-week resistance exercise program on body composition, muscle strength, physical function, and glucose metabolism in healthy, insulin-resistant, and diabetic elderly Icelanders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67:1259-1265.
60. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr.* 2011;30:135-142.
61. Słodkowski M, Rubinsztajn R, Cebulski W, Krasnodebski IW. A case report of severe hypophosphatemia in the course of refeeding syndrome. *Pol Merkur Lekarski.* 2004;17:638-639.
62. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1918;4:370-373.
63. Dhingra R, Singh N, Sachdev V, Upadhyay AD, Saraya A. Effect of antioxidant supplementation on surrogate markers of fibrosis in chronic pancreatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Pancreas.* 2013;42:589-595.
64. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy of Nutrition and Dietetics Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Consensus statement of the academy of nutrition and Dietetics/American society for parenteral and enteral nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet.* 2012;112:730-738.
65. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22:321-336.
66. Streppel MT, de Vries JH, Meijboom S, Beekman M, de Craen AJ, Slagboom PE, Feskens EJ. Relative validity of the food frequency questionnaire used to assess dietary intake in the Leiden Longevity Study. *Nutr J.* 2013;12:75.
67. Singh S, Midha S, Singh N, Joshi YK, Garg PK. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:353-359.
68. Yeh YY, Zee P. Relation of ketosis to metabolic changes induced by acute medium-chain triglyceride feeding in rats. *J Nutr.* 1976;106:58-67.
69. Nakajima K, Oshida H, Muneyuki T, Kakei M. Pancrelipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. *Core Evid.* 2012;7:77-91.
70. Domínguez-Muñoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:541-546.
71. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP.* 2010;11:158-162.
72. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, Shenkin A, Wendon J. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr.* 2009;28:436-444.
73. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, van Gemert W, van Gossum A, Valentini L, Lübke H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* 2006;25:260-274.
74. Meier RF, Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:507-529.
75. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, Löser C, Keim V. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr.* 2006;25:275-284.
76. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, Irtun O, MacFie J; ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr.* 2009;28:428-435.
77. Stanga Z, Giger U, Marx A, DeLegge MH. Effect of jejunal long-term feeding in chronic pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29:12-20.
78. Hamvas J, Schwab R, Pap A. Jejunal feeding in chronic pancreatitis with severe necrosis. *J Pancreas (Online).* 2001;2:112-116.
79. Toskes PP. Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999;1:145-153.
80. Corcoy R, Sanchez JM, Domingo P, Net A. Nutrition in the patient with severe acute pancreatitis. *Nutrition.* 1988;4:269-275.
81. Verlaan M, Roelofs HM, van-Schaik A, Wanten GJ, Jansen JB, Peters WH, Drenth JP. Assessment of oxidative stress in chronic pancreatitis patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5705-5710.
82. Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, Oleesky D, Davies M, Clark GW, Puntis MC. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2135-2140.
83. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:44-84.
84. McCloy R. Chronic pancreatitis at Manchester, UK. Focus on antioxidant therapy. *Digestion.* 1998;59(Suppl 4):36-48.
85. Braganza JM, Schofield D, Snehaltha C, Mohan V. Micronutrient antioxidant status in tropical compared with temperatezone chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28:1098-1104.
86. Szuster-Ciesielska A, Daniluk J, Kandefer-Szerszen M. Oxidative stress in blood of patients with alcohol-related pancreatitis. *Pancreas.* 2001;22:261-266.
87. Kodydkova J, Vavrova L, Stankova B. et al. Antioxidant status and oxidative stress markers in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2013;42:614-621.
88. Grigsby B, Rodriguez-Rilo H, Khan K. Antioxidants and chronic pancreatitis: theory of oxidative stress and trials of antioxidant therapy. *Dig Dis Sci.* 2012;57:835-841.

89. Kirk GR, White JS, McKie L, Stevenson M, Young I, Clements WD, Rowlands BJ. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:499-503.
90. Uden S, Bilton D, Nathan L, Hunt LP, Main C, Braganza JM. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: Placebocontrolled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990;4:357-371.
91. Salim AS. Role of oxygen-derived free radical scavengers in the treatment of recurrent pain produced by chronic pancreatitis. A new approach. *Arch Surg.* 1991;126:1109-1114.
92. Uden S, Schofield D, Miller PF, Day JP, Bottiglier T, Braganza JM. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: Biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6:229-240.
93. Bilton D, Schofield D, Mei G, Kay PM, Bottiglieri T, Braganza JM. Placebo-controlled trials of antioxidant therapy including S-adenosylmethionine in patients with recurrent non-gallstone pancreatitis. *Drug Invest.* 1994;8:10-20.
94. Banks PA, Hughes M, Ferrante M, Noordhoek EC, Ramagopal V, Slivka A. Does allopurinol reduce pain of chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol.* 1997;22:171-176.
95. Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar, Alvres JF, Namitha S. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. *Indian J Med Res.* 2005;122:315-318.
96. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;136:149-159.e2
97. Shah NS, Makin AJ, Sheen AJ, Siriwardena AK. Quality of life assessment in patients with chronic pancreatitis receiving antioxidant therapy. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4066-4071.
98. Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin AJ, Shah NS. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology.* 2012;143:655-663.
99. Braganza JM. Micronutrient therapy for chronic pancreatitis: premises and pitfalls. *JOP.* 2013;14:304-308.
100. Talukdar R, Reddy DN. Pain in chronic pancreatitis: managing beyond the pancreatic duct. *World J Gastroenterol.* 2013;19: 6319-6328.
101. Cai GH, Huang J, Zhao Y, Chen J, Wu HH, Dong YL, Smith HS, Li YQ, Wang W, Wu SX. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2013;16:521-532.
102. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;297:842-857.

Поступила 21.10.2015