

lek. Jan Stanisław Bukowski

**Ocena wpływu wczesnego żywienia enteralnego
na przebieg ostrego zapalenia trzustki u dzieci**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Aleksandra Banaszkiewicz

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024

Słowa kluczowe: cytokiny, gastroenterologia dziecięca, pankreatologia, populacja pediatryczna, zapalenie trzustki, żywienie

Keywords: cytokines, paediatric gastroenterology, pancreatology, paediatric population, pancreatitis, nutrition

Badania do pracy doktorskiej wykonano w ramach Grantu Fundacji Nutricia nr RG-2/2018

“Early and very early nutrition in acute pancreatitis”.

Serdecznie dziękuję Wszystkim, bez których powstanie niniejszej pracy
nie byłoby możliwe.

Pragnę wyrazić wdzięczność
Pani Profesor Aleksandrze Banaszkiewicz
za opiekę naukową, zaufanie, wyrozumiałość, życzliwość i nieocenione wsparcie.

Pracę dedykuję Rodzicom
oraz mojemu pierwszemu Mistrzowi
– Doktorowi Zdzisławowi Domagale.

Spis treści

| | |
|--|----|
| Wykaz publikacji składających się na rozprawę doktorską | 6 |
| Wykaz stosowanych skrótów | 7 |
| Streszczenie | 9 |
| Abstract | 12 |
| 1. Wstęp | 15 |
| 2. Założenia i cel pracy | 19 |
| 3. Publikacje | 20 |
| 3.1. Early enteral nutrition in paediatric acute pancreatitis – a review of published studies. | 21 |
| 3.2. Very early and early enteral nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial. | 30 |
| 4. Podsumowanie i wnioski | 39 |
| 5. Piśmiennictwo | 41 |
| Opinia Komisji Bioetycznej | 45 |
| Oświadczenia współautorów | 47 |

Wykaz publikacji składających się na rozprawę doktorską

1. **Bukowski JS**, Dembiński Ł, Dziekiewicz M, Banaszkiewicz A. *Early enteral nutrition in paediatric acute pancreatitis – a review of published studies*. *Nutrients*. 2022;14(16):3441. doi:10.3390/nu14163441

IF = 5,9

MEiN = 140

2. **Bukowski JS**, Jamer T, Kowalska-Duplaga K, Marczuk M, Stelmaszczyk-Emmel A, Banasiuk M, Banaszkiewicz A. *Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(2):343-351. doi:10.1002/jpn3.12301

IF = 2,4

MEiN = 100

Wykaz stosowanych skrótów

AGA – ang. *American Gastroenterological Association*

AP – ostre zapalenie trzustki (ang. *acute pancreatitis*)

ATP – adenozyno-5'-trifosforan (ang. *adenosine triphosphate*)

CFTR – błonowy regulator przewodnictwa związany z mukowiscydozą (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)

EPC – ang. *European Pancreatic Club*

ESPEN – ang. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

ESPGHAN – ang. *The European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*

HPSG – ang. *Hungarian Pancreatic Study Group*

IL-1 β – interleukina 1 beta (ang. *interleukin 1 beta*)

IL-6 – interleukina 6 (ang. *interleukin 6*)

IL-8 – interleukina 8 (ang. *interleukin 8*)

INSPIRE – ang. *The International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure*

NASPGHAN – ang. *The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*

OZT – ostre zapalenie trzustki

TNF α – czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. *tumour necrosing factor alpha*)

Streszczenie

Wprowadzenie i cele pracy

Ostre zapalenie trzustki (OZT) to ostry stan zapalny związany z przedwczesną aktywacją proenzymów trzustkowych oraz różnego stopnia lokalnymi i systemowymi zaburzeniami. Leczenie OZT opiera się przede wszystkim na danych pochodzących z badań u osób dorosłych. Ze względu na często idiopatyczny charakter zaburzeń, terapia pacjenta z OZT jest w dużej mierze postępowaniem wspierającym, objawowym i zapobiegającym dalszym powikłaniom. Żywnienie stanowi integralną część leczenia OZT.

Celem pierwszej pracy było przedstawienie podsumowania dotychczas opublikowanych badań dotyczących wpływu czasu rozpoczęcia żywienia enteralnego u pacjentów pediatrycznych z łagodnym i średnio-ciężkim OZT na przebieg choroby. Celem drugiej pracy była ocena wpływu wprowadzenia żywienia enteralnego u dzieci w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji na przebieg OZT, ze szczególnym uwzględnieniem efektów bardzo wczesnego, tj. w ciągu 24 godzin, wprowadzenia żywienia, jak również ocena wpływu żywienia na stężenie markerów prozapalnych, w tym cytokin.

Metody

Pierwsza praca jest przeglądem literatury, który został przeprowadzony w kwietniu 2022 roku niezależnie przez dwóch autorów na podstawie baz PubMed (MEDLINE) oraz EMBASE (Ovid). Pod uwagę wzięto pełnotekstowe artykuły w języku angielskim dotyczące pacjentów do 21. roku życia, analizujące czas włączenia żywienia u dzieci z łagodnym i średnio-ciężkim OZT. Ponadto dokonano przeglądu piśmiennictwa powyższych prac.

Druga praca to badanie z randomizacją przeprowadzone w okresie od stycznia 2019 do września 2022 roku w trzech uniwersyteckich szpitalach w Polsce. Grupę badaną stanowiły dzieci w wieku 1 – 18 lat z łagodnym i średnio-ciężkim OZT. Chorych poddano randomizacji według komputerowo wygenerowanej listy do dwóch grup: grupa A otrzymała żywienie doustne w ciągu pierwszych 24 godzin hospitalizacji (bardzo wczesne), a grupa B ≥ 24 godzinach od początku hospitalizacji (wczesne żywienie), ale nie później niż w ciągu pierwszych 72 godzin hospitalizacji. Żywnienie odbywało się według specjalnie przygotowanej,

niskotłuszczowej diety w zakresie tolerowanym przez pacjenta. Chorzy otrzymywali odpowiednie nawodnienie i w razie konieczności – leczenie przeciwbólowe. Głównym punktem końcowym była długość hospitalizacji mierzona w dniach. W trakcie trzech pierwszych dni hospitalizacji od pacjentów pobierano próbki krwi i oznaczano: stężenia cytokin prozapalnych: czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α), interleukiny 1-beta (IL-1 β), interleukiny 6 (IL-6) oraz interleukiny 8 (IL-8). Ponadto oznaczano stężenie białka C-reaktywnego oraz aktywności amylazy, lipazy, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz gamma-glutamylotranspeptydazy, a także oceniano występowanie objawów (nasilenie dolegliwości bólowych, obecność wymiotów i nudności).

Wyniki

Do pierwszej pracy włączono cztery badania: jedno badanie prospektywne z randomizacją, jedno badanie prospektywne z retrospektywną analizą danych oraz dwa badania będące retrospektywną analizą danych. Łącznie przeanalizowano interwencje żywieniowe u 394 pacjentów pediatrycznych. Wszystkie cztery badania wspierały wczesne żywienie dojelitowe, dietą zwykłą, normotłuszczową oraz wskazywały na brak konieczności jego opóźniania. Badania wykazały bezpieczeństwo wczesnego żywienia dojelitowego u dzieci z łagodnym i średnio-ciężkim OZT. Wczesne żywienie nie wydłużało, a w niektórych przypadkach skracało długość hospitalizacji pacjentów.

W badaniu z randomizacją zrekrutowano 94 chorych. Analizą statystyczną objęto 75 pacjentów z łagodnym zapaleniem trzustki – 42 pacjentów w grupie A oraz 33 pacjentów w grupie B. Obie grupy nie różniły się pod względem długości hospitalizacji ($p = 0,22$), objawów zapalenia trzustki oraz wyników badań laboratoryjnych, oprócz aktywności aminotransferazy asparaginianowej w pierwszej dobie hospitalizacji. Cytokiny oznaczono u 64 dzieci – 38 dzieci w grupie A oraz 26 dzieci w grupie B, nie znajdując istotnych statystycznie różnic w ich stężeniach, oprócz stężenia IL-1 β w trzecim dniu hospitalizacji ($p = 0,01$).

Wnioski

Z przeprowadzonego przeglądu literatury wynika, że żywienie enteralne (optymalnie doustne) może być wprowadzane jak najwcześniej, tj. nawet w ciągu pierwszych 24 godzin hospitalizacji u dzieci z łagodnym i średnio-ciężkim OZT. Ponadto wprowadzenie diety normotłuszczowej jest bezpieczną i dobrze tolerowaną interwencją, mogącą zredukować ból oraz skrócić czas hospitalizacji pacjenta.

Wyniki badania własnego wykazały, że wprowadzenie żywienia doustnego w ciągu pierwszych 24 godzin (bardzo wczesne) albo po 24 godzinach (wczesne) hospitalizacji nie ma wpływu na długość hospitalizacji, stężenie cytokin prozapalnych, aktywność enzymów trzustkowych i aminotransferaz oraz występowanie objawów u dzieci z łagodnym ostrym OZT. Rezultaty te sugerują, że bardzo wczesne żywienie dojelitowe jest równie bezpieczne jak wczesne żywienie dojelitowe.

Abstract

“Assessment of the impact of early enteral nutrition on the course of acute pancreatitis in children”

Introduction and aims of the work

Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammatory condition associated with premature activation of pancreatic proenzymes and varying degrees of local and systemic complications. Treatment of AP is based primarily on data from studies in adults. Because the disorder is often idiopathic, the treatment is largely supportive, symptoms-based, and aimed at preventing further complications. Nutrition is an integral part of AP treatment.

The first study aimed to present a summary of previously published research on the influence of the time of initiation of enteral nutrition in paediatric patients with mild and moderately severe AP on the course of the disease. The second study was aimed to assess the impact of introducing enteral nutrition in children during the first 48 hours of hospitalisation on the course of AP, with particular emphasis on the effects of very early (within 24 hours) introduction of nutrition, and the impact of nutrition on the concentration of inflammation-associated markers, including pro-inflammatory cytokines.

Methods

The first publication is a literature review conducted independently by two authors in April 2022, based on the PubMed (MEDLINE) and EMBASE (Ovid) databases. Full-text articles in English focused on patients up to 21 years of age and analysed the timing of nutritional initiation in children with mild and moderately severe AP, were included. In addition, studies cited in above-mentioned publications were also analysed.

The second publication is a randomised study conducted from January 2019 to September 2022 in three university hospitals in Poland. The study group consisted of children aged 1–18, diagnosed with mild and moderately severe AP. The patients were randomised according to a computer-generated list into two groups: group A received an oral nutrition within the first 24 hours of hospitalisation (very early), and group B between 24 and 72 hours from the beginning of hospitalisation (early nutrition). The nutrition was a specially prepared diet that was low in fats to the extent that was tolerable by the patient. In addition, patients

received adequate hydration and, if necessary, pain relief treatment. The primary endpoint was a measure of length of hospitalisation, measured in days. During the first three days of hospitalisation, blood samples were collected from patients, and the concentrations of pro-inflammatory cytokines were determined: tumour necrosis factor alpha (TNF α), interleukin 1-beta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), and interleukin 8 (IL-8). Moreover, the concentration of C-reactive protein, the activity of amylase, lipase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and gamma-glutamyl transpeptidase were simultaneously determined, and the occurrence of symptoms (intensity of pain, vomiting, and nausea) was assessed.

Results

Four studies were included in the first publication: one randomised-control trial, one prospective study with retrospective chart review, and two retrospective chart reviews. A total of 394 paediatric patients were analysed for nutritional interventions. All four studies supported early enteral nutrition with a regular, normal-fat diet and indicated that there was no need to delay its introduction. Studies have demonstrated the safety of early enteral nutrition in children with mild and moderately severe AP. Moreover, early nutrition did not extend, and in some cases shortened, the length of patients' hospitalisation.

In the randomised trial 94 patients were recruited. The statistical analysis included 75 patients with mild pancreatitis – 42 in group A and 33 patients in group B. Both groups did not differ in terms of the length of hospitalisation ($p = 0.22$), symptoms of pancreatitis, or laboratory test results, except for the activity of aspartate aminotransferase on the first day of hospitalisation. Cytokines were determined in 64 children – 38 in group A and 26 in group B - and no statistically significant differences were found in their concentrations, except for IL-1 β concentration on the third day of hospitalisation ($p = 0.01$).

Conclusions

The literature review shows that enteral nutrition (optimally oral) can be introduced as early as possible, even within the first 24 hours of hospitalisation, in children with mild and moderately severe AP. Moreover, the introduction of a full-fat diet is a safe and well-tolerated intervention that can reduce pain and shorten the hospitalisation time.

The results of our study showed that the introduction of oral nutrition during the first 24 hours (very early) or after 24 hours (early) of hospitalisation onset has no effect on the length of hospitalisation, the concentration of pro-inflammatory cytokines, the activity of pancreatic enzymes and aminotransferases, or the occurrence of symptoms in children with mild AP. These results suggest that very early enteral nutrition is as safe as early enteral nutrition.

1. Wstęp

Ostre zapalenie trzustki (OZT) to ostry stan zapalny związany z przedwczesną aktywacją proenzymów trzustkowych i różnego stopnia uszkodzeniem miększu, sąsiadujących tkanek, niekiedy też odległych narządów. W ciągu ostatnich dekad częstość występowania OZT u dzieci zdecydowanie wzrosła i jest oceniana na około 13 przypadków na 100 000 dzieci rocznie.⁽¹⁾ W Europie do najczęstszych przyczyn OZT w populacji pediatrycznej należą: zapalenia o nieustalonej etiologii (idiopatyczne) (26% pacjentów), choroby układowe (13%), infekcje (13%).⁽²⁾

Zgodnie z kryteriami The International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure (INSPPIRE) rozpoznanie OZT u dzieci wymaga spełnienia co najmniej 2 z 3 kryteriów: bólu brzucha charakterystycznego dla OZT, aktywności amylazy i/lub lipazy w surowicy co najmniej 3-krotnie powyżej górnej granicy normy dla danego laboratorium oraz zmiany w badaniach obrazowych charakterystycznych dla OZT.⁽³⁾ Wyróżniamy trzy postaci OZT w populacji pediatrycznej: łagodne (niezwiązane z uszkodzeniem narządów, miejscowymi oraz systemowymi powikłaniami), średnio-ciężkie (związane z rozwojem przejściowej niewydolności narządowej trwającej nie dłużej niż 48 godzin albo rozwojem miejscowych lub systemowych powikłań) oraz ciężkie (związane z rozwojem niewydolności narządu trwającej powyżej 48 godzin).⁽⁴⁾ U dzieci dominuje postać łagodna oraz średnio-ciężka. Częstość ciężkiego OZT ocenia się w tej grupie pacjentów na około 17%.⁽²⁾

Niezależnie od czynnika wywołującego OZT, po wstępnym uszkodzeniu komórek pęcherzykowych trzustki, rozpoczyna się aktywacja komórek układu immunologicznego. Prowadzi to do uwolnienia licznych pro- i przeciwzapalnych mediatorów i chemokin.⁽⁵⁾ Badania eksperymentalne sugerują, że przebieg OZT zależy od równowagi pomiędzy miejscowym zniszczeniem tkanki z uwolnieniem cytokin prozapalnych a systemową odpowiedzią przeciwzapalną.⁽⁶⁾ Czynniki martwicy nowotworów alfa (TNF α ; ang. *tumour necrosing factor alpha*) i interleukina 1-beta (IL-1 β) inicjują odpowiedź zapalną w OZT oraz sprzyjają produkcji i uwalnianiu interleukiny 6 (IL-6). Interleukina 8 (IL-8) jest chemokiną, która wywołuje napływ neutrofilii, co w konsekwencji nasila burzę cytokininową.⁽⁷⁾

Ze względu na często idiopatyczny charakter zaburzeń terapia pacjenta z OZT jest w dużej mierze działaniem wspierającym, objawowym i zapobiegającym dalszym powikłaniom. Postępowanie w łagodnym oraz średnio-ciężkim OZT u dzieci opiera się na odpowiednim nawadnianiu, wyrównywaniu zaburzeń elektrolitowych oraz adekwatnym leczeniu przeciwbólowym.⁽⁸⁾ Obecnie coraz większy nacisk kładzie się na żywienie jako integralną część leczenia OZT.

Jeszcze do niedawna u pacjentów z OZT utrzymywano dietę ścisłą, aby umożliwić „odpoczynek trzustki”. Większość rekomendacji, pomimo braku ewidentnych dowodów naukowych na korzyści takiego postępowania, sugerowała wstrzymanie żywienia enteralnego do momentu ustąpienia dolegliwości bólowych albo normalizacji aktywności enzymów trzustkowych i/lub normalizacji zmian trzustki w badaniach obrazowych.⁽⁹⁾ U pacjentów z OZT wprowadzano żywienie pozajelitowe.

Na początku XXI wieku wyniki kolejnych badań u osób dorosłych wykazały, że wczesne (tj. w ciągu 48 godzin od początku hospitalizacji) żywienie enteralne pacjentów z OZT skraca czas hospitalizacji, zmniejsza częstość powikłań infekcyjnych oraz śmiertelność.^(10–15) Wnioski te doprowadziły do zmiany światowych zaleceń. W roku 2018 American Gastroenterological Association (AGA), a cztery lata później w 2022 roku European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) zarekomendowały wczesne żywienie doustne u pacjentów z OZT.^(16, 17)

Wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej opierają się przede wszystkim na danych uzyskanych od osób dorosłych. Zgodnie z wytycznymi European Pancreatic Club (EPC) i Hungarian Pancreatic Study Group (HPSG) (2018) żywienie doustne może zostać rozpoczęte tak szybko, jak będzie tolerowane przez pacjenta, a żywienie pozajelitowe powinno być używane jako druga linia leczenia.⁽¹⁸⁾ Rekomendacje The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) Pancreas Committee (2018) sugerują wczesne (w ciągu 48 – 72 godzin od początku objawów) doustne/enteralne żywienie u dzieci z łagodnym OZT. Autorzy zwracają także uwagę, że łączenie żywienia enteralnego i pozajelitowego jest korzystniejsze od całkowitego żywienia pozajelitowego.⁽⁸⁾ NASPGHAN Pancreas Committee i The European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group (2018) rekomendują u dzieci z łagodnym OZT rozpoczęcie żywienia doustnego dietą zwykłą najlepiej

w ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitala. U pacjentów pediatrycznych, którzy nie osiągną dobowego zapotrzebowania kalorycznego poprzez podaż enteralną po tygodniu hospitalizacji, powinni otrzymać łączone żywienie enteralne i pozajelitowe.⁽¹⁹⁾

Ze względu na brak opracowanego podsumowania dotychczas opublikowanych badań dotyczących czasu wprowadzenia żywienia u pacjentów pediatrycznych z łagodnym albo średnio-ciężkim OZT dokonałem przeglądu dostępnej literatury. Rezultaty przedstawiam w rozdziale 3.1.

Uważa się, że żywienie enteralne wpływa na zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego, a w konsekwencji na łagodniejszy przebieg OZT. Podstaw tej zależności upatruje się w korzystnym wpływie tego sposobu żywienia na szczelność bariery jelitowej. Przy braku podaży doustnej/enteralnej dochodzi do rozszczelnienia połączeń między komórkami nabłonka jelitowego, co ułatwia migrację bakterii do warstwy podśluzówkowej.⁽⁵⁾ Zwiększona translokacja makrocząsteczek z przewodu pokarmowego do układu wrotnego, węzłów chłonnych krezkowych, wątroby, śledziony i trzustki prowadzi do pobudzenia układu immunologicznego. W przypadku nadmiernej aktywacji odpowiedzi zapalnej i zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami pro- i przeciwzapalnymi może dojść u pacjenta do procesów autodestrukcyjnych.⁽²⁰⁾ Ponadto zaobserwowano pozytywną korelację pomiędzy przepuszczalnością bariery jelitowej i stężeniem TNF α .⁽²¹⁾

Część badaczy upatruje przyczyny ostrej fazy zapalenia trzustki w dysfunkcji mitochondriów i zmianach stężenia adenozy-5'-trifosforanu (ATP) w komórkach trzustki. Substancje zwiększające wydzielanie trzustkowe (m.in. cholecystokinina uwalniana w obecności kwasów tłuszczowych oraz aminokwasów w dwunastnicy) powodują wzrost produkcji ATP, natomiast czynniki wywołujące zapalenie trzustki (m.in. kwasy żółciowe, etanol) prowadzą do zniszczenia mitochondriów, głównie poprzez utratę potencjału przezbłonowego.^(22–24) ATP jest także niezbędne do przeprowadzenia zaprogramowanej śmierci komórki – apoptozy. W przypadku niskiego stężenia ATP dochodzi do nekrozy, która powoduje rozległy stan zapalny oraz zaostrzenie zapalenia trzustki.^(25,26) Prawidłowe dojrzewanie błonowego regulatora przewodnictwa błonowego związanego z mukowiscydozą (CFTR; ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) także zależy od ATP. Niedobór ATP prowadzi do dysfunkcji kanału CFTR CL⁻ w komórkach przewodów trzustkowych oraz zablokowania wydzielania z wewnątrzkomórkową aktywacją trypsynogenu w komórkach

pęcherzykowych.^(27,28) Wydaje się, że jak najwcześniejsze uzupełnianie energii poprzez żywienie enteralne może sprzyjać zwiększeniu ATP, a przez to stanowić element terapii w OZT.⁽²⁷⁾

Z powodu braku dostępnych prospektywnych badań z randomizacją dotyczących wczesnego żywienia enteralnego u pacjentów pediatrycznych oraz oceniających mediatory prozapalne zaplanowałem badanie mające na celu ocenę wpływu bardzo wczesnego (w ciągu 24 godzin) i wczesnego (po 24 godzinach od rozpoczęcia hospitalizacji) żywienia enteralnego na stężenie cytokin prozapalnych oraz przebieg OZT u pacjentów pediatrycznych z łagodnym i średnio-ciężkim OZT. Wyniki badania przedstawiam w rozdziale 3.2.

2. Założenia i cel pracy

Rozprawa doktorska oparta jest na spójnym tematycznie cyklu dwóch publikacji – przeglądzie literatury oraz pracy oryginalnej.

Celem pierwszej publikacji było podsumowanie dotychczas opublikowanych badań dotyczących wpływu czasu wprowadzania żywienia enteralnego u pacjentów pediatrycznych z łagodnym i średnio-ciężkim OZT na przebieg choroby.

Celem pracy oryginalnej – badania z randomizacją – była ocena wpływu wprowadzenia żywienia enteralnego u dzieci w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji na przebieg OZT, ze szczególnym uwzględnieniem efektów bardzo wczesnego (w ciągu 24 godzin) wprowadzenia żywienia, jak również ocena wpływu żywienia na stężenie markerów prozapalnych, w tym cytokin.

3. Publikacje

Rozdziały 3.1. – 3.2. mają własne, wyodrębnione z pracy piśmiennictwo zamieszczone na końcu każdego artykułu.

3.1. Early enteral nutrition in paediatric acute pancreatitis – a review of published studies.

3.2. Very early and early enteral nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial.

Review

Early Enteral Nutrition in Paediatric Acute Pancreatitis—A Review of Published Studies

Jan Stanisław Bukowski *, Łukasz Dembiński , Marcin Dziekiewicz  and Aleksandra Banaszekiewicz

Department of Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Medical University of Warsaw, 02-091 Warszawa, Poland

* Correspondence: jan.bukowski@wum.edu.pl

Abstract: Nowadays, nutrition is said to be an integral aspect of acute pancreatitis (AP) treatment. Early enteral nutrition (EEN) is safe and beneficial for patients. This was confirmed by clinical experience and can be found in guidelines on managing adults with AP. Furthermore, paediatric recommendations encourage EEN use in AP. However, paediatric guidelines are based exclusively on studies in adults. Therefore, we present a review of published studies on the time of nutritional interventions in children with AP. A search was independently conducted in April 2022 by two of the authors. Only full-text papers published in English involving children between 0–21 were considered. Only four papers met our inclusion criteria: one randomised-control trial (RCT), one prospective study with retrospective chart review, and two retrospective chart reviews. All studies supported EEN and there was no recommendation of any delay in its initiation. The results of all four papers suggested EEN with a regular, normal-fat diet. EEN is safe in children with mild or moderately severe AP and may decrease the length of hospitalisation. Unfortunately, all the conclusions are based on a small amount of heterogeneous data that are mostly retrospective. Future prospective RCTs are needed.

Keywords: early enteral nutrition; pancreatology; paediatric acute pancreatitis



Citation: Bukowski, J.S.; Dembiński, Ł.; Dziekiewicz, M.; Banaszekiewicz, A. Early Enteral Nutrition in Paediatric Acute Pancreatitis—A Review of Published Studies. *Nutrients* **2022**, *14*, 3441. <https://doi.org/10.3390/nu14163441>

Academic Editor: Roberto Iacone

Received: 16 July 2022

Accepted: 16 August 2022

Published: 22 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Acute pancreatitis (AP) is a reversible process characterised by inflammatory infiltration with structural and functional changes. An increasing incidence of AP in children has been observed in the past two decades and is estimated to be around 3–13 in 100,000 children per year [1].

According to Tian et al. meta-analysis the main aetiology of paediatric AP (25–29% of all cases) was idiopathic pancreatitis, which had the highest incidence in Europe, North America and South America. Trauma was the main cause (32%) in Oceania while gallstones in Asia (33%). The other factors were: systemic diseases, alcohol, medication, genetics, infections, post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography, anatomic anomalies and metabolic diseases [2]. In adults, gallstones and alcohol misuse are the main risk factors for AP [3].

There are three types of paediatric AP: mild (not associated with any organ failure, local, or systemic complications), moderately severe AP (with either the development of transient organ failure/dysfunction lasting ≤ 48 h or development of local or systemic complications), and severe AP (with the development of organ dysfunction that persists >48 h) [4]. In the paediatric population, most AP cases are mild or moderately severe. The prevalence of severe AP is about 17% [2].

Treatment of the majority of children with mild/moderately severe AP is conservative and includes proper fluid therapy, management of electrolyte disturbances and appropriate pain management [5]. Early mobilization of the patient and regular bowel movements are also important. In patients with AP caused by choledocholithiasis, endoscopic treatment is needed. In our paper, we focused on nutrition as an integral aspect of AP treatment.

Nowadays, nutrition is said to be an integral aspect of acute pancreatitis (AP) treatment. Despite the lack of clinical evidence, patients with AP were historically kept *nil per os* (nothing by mouth (NPO)) to 'rest the pancreas'. Most guidelines in the past recommended NPO until resolution of pain; some suggested awaiting normalisation of pancreatic enzymes or even imaging evidence of resolution of inflammation before resuming oral feedings [6]. Instead of enteral feeding, parenteral nutrition was recommended.

However, clinical and experimental studies have shown that bowel rest is associated with intestinal mucosal atrophy and increased infectious complications due to bacterial translocation from the gut. In the 1990s, it was discovered that enteral nutrition was as effective as and even safer than parenteral nutrition in treating AP. However, it was still believed that feeding through an enteral tube placed in the jejunum, behind the Treitz ligament, was the most appropriate method [7,8].

At the beginning of the 21st century, it was proven that intragastric nutrition was as effective but much better tolerated than intrajejunal nutrition [7,8]. The results of subsequent studies showed that early oral/intragastric nutrition was possible not only in mild or moderate AP, but also in severe AP. Furthermore, multiple studies have shown that patients administered oral feeding early in the course of AP have shorter hospital stays, decreased infectious complications, and decreased morbidity and mortality [9–12].

Moraes et al., in their prospective, randomised-controlled, double-blind clinical trial, found that early nutrition with a full solid diet with normal amounts of calories and fat throughout the refeeding period in adult AP was well tolerated and was associated with a shorter length of hospitalisation (LoH) in patients without abdominal pain relapse. However, there was no significant difference in the total LoH between the liquid, soft, and solid diet groups [13]. Larino-Noia et al., in their randomised open-label trial in adults, observed that refeeding after mild AP with a full caloric diet was safe and well tolerated [14].

Around the world, these findings have led to changes in the recommendations for nutrition in adults with AP. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, in the latest guidelines from 2020, recommended oral nutrition as soon as may be clinically tolerated, independent of serum lipase activity, in patients with predicted mild AP. They recommend a low-fat, soft oral diet, considering hyperlipidaemia as the third most common cause of AP [15]. Furthermore, in 2018, the American Gastroenterological Association recommended early (within 24 h) oral feeding as tolerated, rather than keeping the patient NPO in AP cases [16].

According to Pendharkar et al. oral nutrition tolerance is defined as a lack of pain relapse, nausea, vomiting and/or pain medication escalation after the introduction of oral feeding [17]. Similar assumption presented Pouthoulakis et al., who in their very interesting paper found that oral nutrition intolerance is relatively common complication of AP in adults and is associated with worse clinical outcomes in AP. What is more, young age, male gender, alcohol use, smoking, elevated blood urea nitrogen and hemoconcentration are potential predictors of oral nutrition intolerance [18]. Unfortunately, there is very little data in the paediatric population with AP. Among the most frequent symptoms only persistent vomiting was found to influence enteral feeding. Abu-El-Hajja et al. evaluated the relation of feeds on the pain severity compared with patients that were kept NPO and found no difference in the reported scores in pain severity between the groups that received feeds of any kind compared with the group that was kept NPO [19]. Moreover, from paediatrician practise we know that any nutrition interventions may be obstructed by patient's food selectivity, lack of cooperation with patients and/or parents/guardians.

To date, due to a lack of studies on the paediatric population, existing recommendations regarding the nutritional treatment of AP in children have been based on adult data, and they are not entirely consistent; we will briefly outline these recommendations.

According to the European Pancreatic Club in collaboration with the Hungarian Pancreatic Study Group evidence-based guidelines (2018), oral feeding can be started as soon as tolerated regardless of systemic inflammation or elevated amylase or lipase

activity. Enteral tube feeding is recommended in case of insufficient calorie intake within 72 h or intolerance of oral feeding. Parenteral nutrition should be used as a second-line treatment [20].

A Clinical Report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) Pancreas Committee (2018) suggested that children with mild AP may benefit (shorter LoH and decreased risk of organ dysfunction) from early (within 48–72 h of presentation) oral/enteral nutrition. If enteral nutrition is not possible for more than 5–7 days, parenteral nutrition should be considered. Nevertheless, the authors suggested that enteral nutrition should be introduced as soon as possible, and a combination of enteral and parenteral nutrition was more beneficial than total parenteral nutrition. It is unclear whether enteral feeding is unfavourable in cases of AP with duct fracture or disruption [5].

The NASPGHAN Pancreas Committee and European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group (2018) recommended that children with mild AP should be started on a general (regular) oral diet, preferably within 48 h of admission. Moreover, they recommended that jejunal tube feeding should be reserved for cases of poorly tolerated oral or nasogastric (NG) tube placement in all patients with AP. A combination of enteral and parenteral nutrition should be used in patients who do not meet caloric goals after one week of hospitalisation [21].

As previously mentioned, these recommendations are based only on studies in adults with AP. We will present a review of the studies published thus far describing the time of nutritional interventions in children with mild or moderately severe AP.

2. Materials and Methods

A search was conducted independently in April 2022 by two of the authors in parallel using PubMed (MEDLINE) and EMBASE (Ovid), using ‘acute pancreatitis’ AND ‘children’ AND (‘nutrition’ OR ‘feeding’) as search terms. Only full-text papers published in English involving children between 0 and 21 years of age were considered. We focused on all types of clinical trials describing the time of nutritional interventions in children with mild or moderately severe AP. All the reference lists of the articles were manually searched to identify further relevant articles.

3. Results

As a result of the primary search of databases, we identified 1361 articles. In total, only four papers met our inclusion criteria: one randomised-control trial (RCT), one prospective study with retrospective chart review, and two retrospective chart reviews.

The characteristics of the included studies are presented in Table 1. In total, nutritional interventions in 394 children with AP were analysed.

Table 1. Characteristics of the studies.

| Paper | Type of Study | Patient Age (Years) | Sample Size (%) | Intervention | Differences between Groups |
|--------------------------|--|---------------------|-----------------|---|---|
| Ledder et al. [22] | randomised-control | 2–18 | 15 (45%) | Group 1: NPO with intra-venous fluids followed by a low-fat diet; (1) when pain resolved and serum amylase/lipase levels decreased; (2) according to the treating physician. | (1) The median time to commencement of enteral feeding was shorter in group 2 than in group 1 (19.3 vs. 34.7 h; $p = 0.004$). (2) Earlier attainment of at least 50% of early enteral feeding (50% vs. 27% of patients on the second day; $p = 0.19$) and >75% of early enteral feeding (28% vs. 7% patients on the second day; $p = 0.13$) in group 2. |
| | | | 18 (55%) | Group 2: unrestricted diet immediately at a level tolerated by the patients | Follow-up (30–60 days after the discharge): (3) weight gain (1.3 kg) in group 2 vs. weight loss (0.8 kg) in group 1 ($p = 0.28$). |
| Elleiry et al. [23] | prospective with retrospective control | 2–21 | 92 (75%) | Group 1: TTDN—NPO until sufficient improvement in clinical symptoms and/or biochemical markers at the discretion of the treating physician | (1) Median LoH was shorter in group 2 than group 1 (48.5 h vs. 93 h; $p < 0.001$). (2) Time to the first oral feeding was shorter in group 2 than group 1 (14 h vs. 34 h; $p < 0.001$). |
| | | | 30 (25%) | Group 2: PDN—a low-fat oral diet on admission | |
| Abu-El-Hajja et al. [19] | retrospective chart review | 3–19 | 14 (37%) | Group 1: NPO | Mean LoH was shorter in group 2 than in group 1 (81.7 h vs. 94.7 h; $p = 0.57$). |
| | | | 24 (63%) | Group 2: early enteral nutrition | |
| Szabo et al. [24] | retrospective chart review | 0–21 | 50 (25%) | Group 1: NPO + low or high level of intra-venous fluids | (1) LoH in group 2 was shorter than in group 1 (2.9 days vs. 4.4 days; $p < 0.0001$). |
| | | | 151 (75%) | Group 2: early enteral nutrition + low or high level of intra-venous fluids | (2) The rate of severe AP was less in group 2 than in group 1 (6% vs. 24%; $p = 0.0025$). (3) The ICU transfer rate was reduced to 1.3% in group 2 from 16% in group 1 ($p = 0.004$). |

AP—acute pancreatitis; ICU—intensive-care unit; LoH—length of hospitalisation; NPO—nil per os; PDN—patient-directed nutrition; TTDN—treatment team-directed nutrition.

3.1. Time of Commencement of Enteral Nutrition

The time of commencement of enteral nutrition is one of the most controversial and questioned issues in the treatment of AP.

Ledder et al. and Ellery et al., in their prospective studies, demonstrated that patient-directed early oral nutrition (within a median of 19 h and 14 h, respectively) had no effect on outcomes compared to patients with initial fasting.

Abu-El-Haija et al., in their retrospective study, compared 24 patients who were allowed to eat within 24 h of being admitted to the hospital with 14 patients who were NPO during that time. In the absence of unambiguous nutritional guidelines for AP at the authors' institution, the decision to start the diet was left to the doctors' discretion. The authors found that early feeds were not associated with increased pain or increased LoH in patients with AP. Therefore, they concluded that early feeds were feasible in paediatric patients with AP.

Szabo et al., in their retrospective 201-chart review of AP admissions, found that children who received feeds within the first 48 h of admission had better outcomes (i.e., shorter LoH) than NPO children.

In conclusion, all four studies supported early enteral nutrition. Moreover, there is no need to delay initiation of enteral nutrition.

3.2. The Route of Enteral Nutrition

Enteral nutrition may be administered orally or via NG or nasojejunal (NJ) tube. All analysed papers promoted oral intake and considered tube insertion a second-line treatment. Only one patient in Ledder et al.'s study and six children in the retrospective team-directed nutrition group in Ellery et al.'s study required enteral tube insertion. In Szabo et al.'s study, pre-existing enteral tubes were used to provide nutrition. However, the lack of data on how many patients used the tubes made it difficult to interpret the results.

None of the authors compared routes of enteral feeding. Zhao et al., in their 2021 RCT, compared NG and NJ feeding in children with AP. They reported that the NG group had a significantly shorter time of tube feeding (10 days vs. 14 days, respectively; $p = 0.016$) and a shorter LoH (13 days vs. 16 days, respectively; $p = 0.027$) than the NJ group. The authors concluded that NG tube feeding was safe and more effective than NJ tube feeding in paediatric AP [25].

3.3. Type of Diet

Diet composition remains a subject of discussion. The main question is the amount of fat in early nutrition in patients with AP.

Ledder et al. offered an unrestricted diet to the early enteral feeding group and a low-fat diet was introduced after symptom resolution in the delayed enteral feeding group. They reported that early commencement of a full-fat diet was as safe as initial fasting and a subsequent low-fat diet.

Hamilton-Shield and Cusisk's comment on Ledder et al.'s work highlighted the two-kilogram difference in weight at follow-up (median 49 days) between the two groups. They indicated that the children might have found an unrestricted diet tastier than a low-fat diet and thus ate more, which may have resulted in a decreased risk of growth and development retardation [26].

Ellery et al., in the prospective part of their study, administered a low-fat oral diet (<5 g of fat per entree and <1 g of fat per side or snack) at the time of admission. However, treating physicians were allowed to change the diet when they deemed medically necessary.

Szabo et al. considered early enteral nutrition as a clear diet with progression to a general age-appropriate diet within 6 h, if tolerated.

Abu-EL-Haija et al., in their review, compared fat intake based on grams of fat consumed per kilogram of body weight. They claimed that a higher fat intake was associated with a significantly lower daily pain severity score ($p < 0.001$).

In summary, the results of all four studies supported early nutrition with a regular, normal-fat diet.

3.4. Safety of Early Enteral Nutrition

In Ledder et al.'s study, there was no difference between the groups in time to pain-free status (median 2 days in both groups; $p = 0.95$) and LoH (early nutrition group median 2.6 days vs. delayed nutrition group median 2.9 days; $p = 0.56$). Moreover, no patient from the early feeding group was readmitted, whereas two children from the initial fasting group were readmitted.

Ellery et al. found that patient-directed oral nutrition (early nutrition) was safe and decreased LoH compared with the NPO group (median 48.5 h vs. median 93 h; $p < 0.0001$).

Abu-El-Haja et al. observed no difference in pain severity ($p = 0.21$) or LoH ($p = 0.57$) between their early nutrition group and NPO group.

Szabo et al. found that early enteral nutrition (within 48 h of admission) was associated with decreased risk of complications (e.g., severe AP) ($p = 0.0025$) and transfers to intensive care units ($p = 0.004$). Moreover, it was associated with shorter LoH ($p < 0.0001$). What is more, the authors observed that early enteral nutrition with high intravenous fluid rate significantly reduced the rate of severe AP (4.2%) compared with groups kept NPO with high (17%) and low (35%) intravenous fluid rate. Nonetheless early administration of high or low volumes of intravenous fluids as a single management factor had no significant effect on the measured outcomes.

All the analysed papers suggested that early enteral feeding was safe in children with mild or moderately severe AP. Furthermore, early nutrition did not increase and, in some cases, even decreased the LoH.

4. Discussion

4.1. Early, Very Early, Immediate . . .

The question of when to start oral nutrition in patients with mild AP found an answer in a recently published meta-analysis of RCTs comparing the initiation of early enteral nutrition (usually after a short time of NPO followed by a gradually extended diet) with enteral nutrition started immediately after admission [27]. Five RCTs with a total of 372 patients were included in this study. It turned out that starting nutrition immediately after admission to the hospital was associated with a reduction in LoH (mean difference [MD] = 2.57, 95% confidence interval [CI] = 0.41–4.72) and a reduction in the risk of food intolerance (risk ratio [RR] = 0.78, 95% CI = 0.63–0.95) compared to early nutrition. Moreover, it reduced the likelihood of re-hospitalization after discharge (RR = 0.51, 95% CI = 0.12–2.27), the risk of disease progression to severe AP (RR = 0.76, 95% CI = 0.15–3.76), and the risk of complications (RR = 1.12, 95% CI = 0.50–2.49).

There are no similar studies in the paediatric population. However, it would be unreasonable not to adapt the above-mentioned results in everyday clinical practice in children with mild AP. Especially in the case of younger children, allowing them to freely eat selected foods and products (fresh, good-quality and age-appropriate) will contribute to an earlier start and maintenance of oral nutrition. Beyond the therapeutic effect of enteral nutrition itself, it will also improve a child's overall well-being.

4.2. Type of Diet

The treatment guidelines for AP in children do not specify the foods or products used in early enteral nutrition. However, following some recommendations for adults with AP, an easily digestible, low-fat, low-fiber diet is recommended in the initial phase of enteral nutrition [15,16,28].

4.2.1. Fiber

Potentially, dietary fiber in AP may have a beneficial effect by alternating the gut microbiota and reducing dysbiosis; increasing the concentration of short-chain fatty acids,

especially sodium butyrate; reducing inflammation by inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines; augmenting intestinal motility, which prevents bacterial translocation [29].

So far, no studies have been conducted in children to assess the impact of dietary fiber on the course of AP. However, in a 2015 Cochrane review, that assessed the beneficial and harmful effects of different enteral nutrition formulations in adults with AP, two trials comparing enteral nutrition enriched with fibers with a total of 103 participants were included. The first study compared a fiber-enriched diet with a polymeric one [30], and the other, with no intervention [31]. In short, patients who supplemented dietary fiber had shorter LoH and fiber supplementation did not affect the occurrence of general and local complications [32].

In a recently published single-blinded RCT, Chen et al. evaluated the effectiveness of adding a soluble dietary fiber supplement (20 g polydextrose)/day to enteral nutrition in AP. In the group of patients receiving dietary fiber supplementation, the rates of feeding intolerance were significantly reduced (59.09% vs. 25.00%, $p < 0.05$). Moreover, soluble dietary fiber was associated with decreases in the incidence of abdominal distension (72.73% vs. 29.17%, $p < 0.01$), diarrhoea (40.91% vs. 8.33%, $p < 0.05$), and constipation (72.73% vs. 12.50%, $p < 0.001$). The time to first flatus and first defecation was also significantly shorter in this group ($p < 0.001$) [33].

Earlier studies showed shorter LoH ($p = 0.03$) and reduced risk of surgical interventions ($p = 0.05$) in patients with severe AP who received oral dietary fiber supplementation [30].

4.2.2. Fat

One of the most feared and controversial elements of the diet in AP is its fat content.

Guidelines for treating AP in adults recommend using an easily digestible diet in the initial phase of nutrition, despite studies in which it has been proven that the standard diet in mild AP is safe and reduces LoH [13]. Moreover, in paediatric departments, it is a common clinical practice to recommend an easily digestible diet with reduced fat content in AP.

This caution in recommending the regular diet in AP probably results from the frequent gallstone-induced pancreatitis in adults, where a diet with normal/increased fat content may induce aggravation or recurrence of abdominal pain. It should be noted that a multicentre study is planned to assess the impact of dietary fat on recurrences of AP, which is scheduled to begin in August 2022 [34].

There are no studies assessing the impact of dietary fat content on the course of AP in the paediatric population. However, the recommendations of NAGHAM from 2018 state: "Children with mild acute pancreatitis should be started on a general (regular) diet and advanced as tolerated" and specify that "as soon as feasible (preferably within 48 h of admission)".

Concerns related to the nutritional fat content seem incomprehensible because the guidelines for both children and adults with AP recommend using industrial diets in which the fat content is not reduced.

4.3. Future Directions

The greatest obstacle in formulating dietary recommendations for children with AP arises from the small number of studies that can be relied upon. Therefore, these guidelines are based on the results of studies in adults. However, the different ethology of AP in the paediatric population should raise some concerns in the direct application of those recommendations to children.

For many years, there was a doctrine that patients with AP should follow a strict diet, which should be gradually expanded. The recommendation to use the diet without restrictions as soon as possible still sounds revolutionary. Historical experience shows that only the so-called hard scientific evidence can stimulate widespread change in clinical practice. For now, such evidence only exists for adult patients with AP.

There is also a need for multicentre studies evaluating nutritional interventions in children with severe AP. However, they are challenging to conduct as severe AP is very rare among children.

5. Conclusions

The results of studies assessing the time of nutritional interventions in children indicated that enteral, preferably oral, nutrition could be introduced as soon as possible in children with mild or moderately severe AP. In the case of insufficient oral feeding, an NG or NJ tube should be inserted. In our opinion, an NG tube is preferred, as it is easier to insert. Administering a full-fat diet is a safe and well-tolerated practice, and it may reduce the level of pain and shorten the LoH.

Unfortunately, all the conclusions in our study are based on a small amount of heterogeneous data that are mostly retrospective. Future prospective randomised controlled, multicentre studies are needed to not only evaluate the timing of introducing an oral diet and safety of feeding interventions, but also to assess the diet composition and the routes of nutrition. Special attention should be given to nutritional trials in severe paediatric AP as no studies have been conducted in this group of patients to date.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Morinville, V.D.; Barmada, M.M. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: Is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas* **2010**, *39*, 5–8. [\[CrossRef\]](#)
- Tian, G.; Zhu, L. Etiology, case fatality, recurrence, and severity in pediatric acute pancreatitis: A meta-analysis of 48 studies. *Pediatr. Res.* **2022**, *91*, 56–63. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lankisch, P.G.; Apte, M. Acute pancreatitis. *Lancet* **2015**, *386*, 85–96. [\[CrossRef\]](#)
- Abu-El-Hajja, M.; Kumar, S. Classification of acute pancreatitis in the pediatric population: Clinical report from the NASPGHAN Pancreas Committee. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2017**, *64*, 984–990. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Abu-El-Hajja, M.; Kumar, S. The management of acute pancreatitis in the pediatric population: A clinical report from the NASPGHAN Pancreas Committee. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *66*, 159–176. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Banks, P.A.; Freeman, M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **2006**, *101*, 2379–2400. [\[CrossRef\]](#)
- Eatock, F.C.; Chong, P. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **2005**, *100*, 432–439. [\[CrossRef\]](#)
- Kumar, A.; Singh, N. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: A prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J. Clin. Gastroenterol.* **2006**, *40*, 431–434. [\[CrossRef\]](#)
- Windsor, A.C.; Kanwar, S. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* **1998**, *42*, 431–435. [\[CrossRef\]](#)
- Zhao, X.L.; Zhu, S.F. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: A prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition* **2015**, *31*, 171–175. [\[CrossRef\]](#)
- Al Omran, M.; Albalawi, Z.H. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**, *2010*, CD002837. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Eckerwall, G.E.; Tingstedt, B.B. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—A randomized clinical study. *Clin. Nutr.* **2007**, *26*, 758–763. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Moraes, J.M.; Felga, G.E. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J. Clin. Gastroenterol.* **2010**, *44*, 517–522. [\[CrossRef\]](#)
- Lariño-Noia, J.; Lindkvist, B. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: A randomized open-label trial. *Pancreatol.* **2014**, *14*, 167–173. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Arvanitakis, M.; Ockenga, J. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin. Nutr.* **2020**, *39*, 612–631. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

16. Crockett, S.D.; Wani, S. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* **2018**, *154*, 1096–1101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Pendharkar, S.A.; Asrani, V. Association between oral feeding intolerance and quality of life in acute pancreatitis: A prospective cohort study. *Nutrition* **2015**, *31*, 1379–1384. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Pothoulakis, I.; Nawaz, H. Incidence and risk factors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: Results from an international, multicenter, prospective cohort study. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2021**, *9*, 54–62. [[CrossRef](#)]
19. Abu-El-Hajja, M.; Wilhelm, R. Early enteral nutrition in children with acute pancreatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2016**, *62*, 453–456. [[CrossRef](#)]
20. Párniczky, A.; Abu-El-Hajja, M. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatology* **2018**, *18*, 146–160. [[CrossRef](#)]
21. Abu-El-Hajja, M.; Uc, A. Nutritional considerations in pediatric pancreatitis: A position paper from the NASPGHAN Pancreas Committee and ESPGHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *67*, 131–143. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Ledder, O.; Duvoisin, G. Early feeding in acute pancreatitis in children: A randomized controlled trial. *Pediatrics* **2020**, *146*, e20201149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Ellery, K.M.; Kumar, S. The benefits of early oral nutrition in mild acute pancreatitis. *J. Pediatr.* **2017**, *191*, 164–169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Szabo, F.K.; Fei, L. Early enteral nutrition and aggressive fluid resuscitation are associated with improved clinical outcomes in acute pancreatitis. *J. Pediatr.* **2015**, *167*, 397–402.e1. [[CrossRef](#)]
25. Zhao, H.; Han, Y. Nasogastric or nasojejunal feeding in pediatric acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *World J. Pediatr.* **2021**, *17*, 536–543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Hamilton-Shield, J.; Cusick, E. The safety of early enteral feeding in children with acute pancreatitis. *Pediatrics* **2020**, *146*, e2020007211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Guo, Q.H.; Tian, X.Y. Immediate enteral nutrition can accelerate recovery and be safe in mild acute pancreatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon* **2022**, *8*, e08852. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Tenner, S.; Baillie, J. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **2013**, *108*, 1400–1415. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Ribichini, E.; Stigliano, S. Role of fibre in nutritional management of pancreatic diseases. *Nutrients* **2019**, *11*, 2219. [[CrossRef](#)]
30. Plaudis, H.; Pupelis, G. Early low volume oral symbiotic/prebiotic supplemented enteral stimulation of the gut in patients with severe acute pancreatitis: A prospective feasibility study. *Acta Chir. Belg.* **2012**, *112*, 131–138. [[CrossRef](#)]
31. Wang, Y.Z.; Ding, Y.B. Treatment of 64 cases severe acute pancreatitis with early enteral nutrition and intestinal barrier protective agents. *World Chin. J. Dig.* **2007**, *15*, 3545–3548.
32. Poropat, G.; Giljaca, V. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *3*, CD010605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Chen, T.; Ma, Y. Soluble dietary fiber reduces feeding intolerance in severe acute pancreatitis: A randomized study. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2021**, *45*, 125–135. [[CrossRef](#)]
34. Juhász, M.F.; Vereczkei, Z. The Effect of dietary fat content on the recurrence of pancreatitis (EFFORT): Protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Pancreatology* **2022**, *22*, 51–57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Bukowski JS, Jamer T, Kowalska-Duplaga K, Marczuk M, Stelmaszczyk-Emmel A, Banasiuk M, Banaszekiewicz A. *Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(2):343-351. doi:10.1002/jpn3.12301

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpn3.12301>

Bukowski JS, Jamer T, Kowalska-Duplaga K, Marczuk M, Stelmaszczyk-Emmel A, Banasiuk M, Banaszekiewicz A. *Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(2):343-351. doi:10.1002/jpn3.12301

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpn3.12301>

Bukowski JS, Jamer T, Kowalska-Duplaga K, Marczuk M, Stelmaszczyk-Emmel A, Banasiuk M, Banaszekiewicz A. *Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(2):343-351. doi:10.1002/jpn3.12301

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpn3.12301>

Bukowski JS, Jamer T, Kowalska-Duplaga K, Marczuk M, Stelmaszczyk-Emmel A, Banasiuk M, Banaszekiewicz A. *Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(2):343-351. doi:10.1002/jpn3.12301

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpn3.12301>

Bukowski JS, Jamer T, Kowalska-Duplaga K, Marczuk M, Stelmaszczyk-Emmel A, Banasiuk M, Banaszekiewicz A. *Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(2):343-351. doi:10.1002/jpn3.12301

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpn3.12301>

Bukowski JS, Jamer T, Kowalska-Duplaga K, Marczuk M, Stelmaszczyk-Emmel A, Banasiuk M, Banaszekiewicz A. *Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(2):343-351. doi:10.1002/jpn3.12301

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpn3.12301>

Bukowski JS, Jamer T, Kowalska-Duplaga K, Marczuk M, Stelmaszczyk-Emmel A, Banasiuk M, Banaszekiewicz A. *Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(2):343-351. doi:10.1002/jpn3.12301

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpn3.12301>

Bukowski JS, Jamer T, Kowalska-Duplaga K, Marczuk M, Stelmaszczyk-Emmel A, Banasiuk M, Banaszekiewicz A. *Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(2):343-351. doi:10.1002/jpn3.12301

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpn3.12301>

Bukowski JS, Jamer T, Kowalska-Duplaga K, Marczuk M, Stelmaszczyk-Emmel A, Banasiuk M, Banaszekiewicz A. *Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(2):343-351. doi:10.1002/jpn3.12301

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpn3.12301>

4. Podsumowanie i wnioski

Niniejsza rozprawa zawiera publikacje dotyczące wczesnego żywienia enteralnego u pacjentów pediatrycznych z OZT.

W pierwszej publikacji, stanowiącej przegląd literatury, uwzględniono cztery prace – jedno badanie prospektywne z randomizacją, jedno badanie prospektywne z retrospektywną analizą danych oraz dwa badania stanowiące retrospektywną analizę danych – porównujące wczesne wprowadzenie żywienia enteralnego z dietą ścisłą. Mimo swojej heterogeniczności wszystkie analizowane prace sugerują bezpieczeństwo wczesnego żywienia dojelitowego u dzieci z łagodnym i średnio-ciężkim OZT (m.in. brak związku ze zwiększeniem dolegliwości bólowych, mniejszą częstość ciężkiego OZT, mniejszą częstość konieczności leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii). Co więcej, wczesne żywienie dojelitowe nie wydłuża, a w niektórych przypadkach, skraca długość hospitalizacji tych pacjentów.

W drugiej publikacji – prospektywnym badaniu z randomizacją porównującym bardzo wczesne (w ciągu 24 godzin) i wczesne (po 24 godzinach od rozpoczęcia hospitalizacji) żywienie enteralne u pacjentów pediatrycznych z łagodnych i średnio-ciężkim OZT – nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w długości hospitalizacji, w stężeniach cytokin prozapalnych (TNF α , IL-1 β , IL-6 and IL-8), w aktywnościach enzymów trzustkowych (amylazy, lipazy) i aminotransferaz oraz w występowaniu objawów (nasileniu dolegliwości bólowych, występowaniu wymiotów i nudności). Świadczy to o bezpieczeństwie zarówno bardzo wczesnego jak i wczesnego żywienia enteralnego.

Ograniczenia badań zostały omówione we wchodzących w skład rozprawy publikacjach.

Niniejsza rozprawa dostarcza pierwszego podsumowania badań dotyczących żywienia enteralnego u dzieci z łagodnym i średnio-ciężkim OZT, a także przedstawia wyniki pierwszego wielośrodkowego prospektywnego badania z randomizacją dotyczącego wpływu wczesnego i bardzo wczesnego żywienia enteralnego na stężenie cytokin w tej grupie pacjentów. Ponadto wchodząca w skład rozprawy praca oryginalna, stanowi drugie dostępne w literaturze badanie

z randomizacją oceniające wpływ wczesnego żywienia enteralnego na długość hospitalizacji u dzieci z OZT. Przedstawione wyniki sugerują, że bardzo wczesne żywienie enteralne jest tak samo bezpieczne jak wczesne żywienie enteralne, co może przyczynić się do powszechniejszego i wcześniejszego wprowadzania żywienia u pacjentów pediatrycznych z OZT.

5. Piśmiennictwo

1. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing Incidence Of Acute Pancreatitis At An American Pediatric Tertiary Care Center: Is Greater Awareness Among Physicians Responsible? *Pancreas* 2010;39:5–8. doi:10.1097/MPA.0b013e3181baac47
2. Tian G, Zhu L, Chen S, et al. Etiology, Case Fatality, Recurrence, And Severity In Pediatric Acute Pancreatitis: A Meta-analysis Of 48 Studies. *Pediatr Res* 2022;91:56–63. doi:10.1038/s41390-021-01454-1
3. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of Pediatric Pancreatitis And Survey Of Present Clinical Practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:261–265. doi:10.1097/MPG.0b013e31824f1516
4. Abu-El-Haija M, Kumar S, Szabo F, et al. Classification Of Acute Pancreatitis In The Pediatric Population: Clinical Report From The NASPGHAN Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:984–990. doi:10.1097/MPG.0000000000001583
5. Schörghuber M, Fruhwald S. Effects Of Enteral Nutrition On Gastrointestinal Function In Patients Who Are Critically Ill. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:281–287. doi:10.1016/S2468-1253(18)30036-0
6. Granger J, Remick D. Acute Pancreatitis: Models, Markers, And Mediators. *Shock* 2005;24:45–51. doi:10.1097/01.shk.0000191413.94461.b0
7. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, et al. Role Of Biomarkers In Diagnosis And Prognostic Evaluation Of Acute Pancreatitis. *J Biomark* 2015;2015:1–13. doi:10.1155/2015/519534
8. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, et al. Management of Acute Pancreatitis In The Pediatric Population: A Clinical Report From The North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:159–176. doi:10.1097/MPG.0000000000001715
9. Banks PA, Freeman ML, The Practice Parameters Committee Of The American College Of Gastroenterology. Practice Guidelines In Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379–2400. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
10. Windsor ACJ, Kanwar S, Li AGK, et al. Compared With Parenteral Nutrition, Enteral Feeding Attenuates The Acute Phase Response And Improves Disease Severity In Acute Pancreatitis. *Gut* 1998;42:431–435. doi:10.1136/gut.42.3.431
11. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, et al. Early Oral Refeeding Based On Hunger In Moderate And Severe Acute Pancreatitis: A Prospective Controlled, Randomized Clinical Trial. *Nutrition* 2015;31:171–175. doi:10.1016/j.nut.2014.07.002
12. Al-Omran M, AlBalawi ZH, Tashkandi MF, et al. Enteral Versus Parenteral Nutrition For Acute Pancreatitis. Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. doi:10.1002/14651858.CD002837.pub2

13. Eckerwall GE, Tingstedt BBÅ, Bergenzaun PE, et al. Immediate Oral Feeding In Patients With Mild Acute Pancreatitis Is Safe And May Accelerate Recovery—A Randomized Clinical Study. *Clin Nutr* 2007;26:758–763. doi:10.1016/j.clnu.2007.04.007
14. Lariño-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-García J, et al. Early And/Or Immediately Full Caloric Diet Versus Standard Refeeding In Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Open-label Trial. *Pancreatology* 2014;14:167–173. doi:10.1016/j.pan.2014.02.008
15. Moraes JMM, Felga GEG, Chebli LA, et al. A Full Solid Diet As The Initial Meal In Mild Acute Pancreatitis Is Safe And Result In A Shorter Length Of Hospitalization: Results From A Prospective, Randomized, Controlled, Double-blind Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:517–522. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c986b3
16. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline On Initial Management Of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018;154:1096–1101. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.032
17. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN Guideline On Clinical Nutrition In Acute And Chronic Pancreatitis. *Clin Nutr* 2020;39:612–631. doi:10.1016/j.clnu.2020.01.004
18. Párniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S, et al. EPC/HPSG Evidence-based Guidelines For The Management Of Pediatric Pancreatitis. *Pancreatology* 2018;18:146–160. doi:10.1016/j.pan.2018.01.001
19. Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL, et al. Nutritional Considerations In Pediatric Pancreatitis: A Position Paper From The NASPGHAN Pancreas Committee And ESPGHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:131–143. doi:10.1097/MPG.0000000000002023
20. Oláh A, Jr LR. Enteral Nutrition In Acute Pancreatitis: A Review Of The Current Evidence. *World J Gastroenterol* 2014;20:16123. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16123
21. Liu H, Li W, Wang X, et al. Early Gut Mucosal Dysfunction in Patients With Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2008;36:192–196. doi:10.1097/MPA.0b013e31815a399f
22. Voronina SG, Barrow SL, Simpson AWM, et al. Dynamic Changes In Cytosolic And Mitochondrial ATP Levels In Pancreatic Acinar Cells. *Gastroenterology* 2010;138:1976–1987.e5. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.037
23. Shalbueva N, Mareninova OA, Gerloff A, et al. Effects Of Oxidative Alcohol Metabolism On The Mitochondrial Permeability Transition Pore And Necrosis In A Mouse Model Of Alcoholic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:437-446.e6. doi:10.1053/j.gastro.2012.10.037
24. Mukherjee R, Mareninova OA, Odinkova IV, et al. Mechanism Of Mitochondrial Permeability Transition Pore Induction And Damage In The Pancreas: Inhibition Prevents Acute Pancreatitis By Protecting Production Of ATP. *Gut* 2016;65:1333–1346. doi:10.1136/gutjnl-2014-308553

25. Maléth J, Rakonczay Z, Venglovecz V, et al. Central Role Of Mitochondrial Injury In The Pathogenesis Of Acute Pancreatitis. *Acta Physiol* 2013;207:226–235. doi:10.1111/apha.12037
26. Sah RP, Saluja A. Molecular Mechanisms Of Pancreatic Injury: *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27:444–451. doi:10.1097/MOG.0b013e328349e346
27. Márta K, Szabó AN, Pécsi D, et al. High Versus Low Energy Administration In The Early Phase Of Acute Pancreatitis (GOULASH trial): Protocol Of A Multicentre Randomised Double-blind Clinical Trial. *BMJ Open* 2017;7:e015874. doi:10.1136/bmjopen-2017-015874



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/..25.../2018

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 14 marca 2018 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Dr hab. n. med. Aleksandra Banaszekiewicz,
Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci,
ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt „, Wczesne żywienie dojelitowe w leczeniu ostrego zapalenia trzustki u dzieci: badanie z randomizacją.”

wyraża następującą o p i n i ę

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*

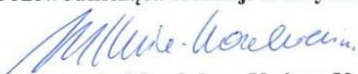
Uwagi Komisji – *verte*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić

strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....²⁵..... z dnia 14 marca 2018r.

- | | |
|--|---|
| 1. Dr hab. n.med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz |  |
| 2. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela | |
| 3. Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk |  |
| 4. Prof. dr hab. n. med. Paweł Piątkiewicz | |
| 5. Dr hab. n. med. Marek Postuła |  |
| 6. Dr hab. n. med. Marcin Ufnal | |
| 7. Dr n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska |  |
| 8. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis |  |
| 9. Dr n. med. Agnieszka Serafin |  |
| 10. Ks. Paweł Śmierchalski |  |
| 11. Prof. dr hab. Maria Boratyńska |  |

Warszawa, 25 lipca 2024 roku

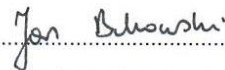
Jan Stanisław Bukowski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Early enteral nutrition in paediatric acute pancreatitis – a review of published studies*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- koncepcja publikacji,
- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (jestem autorem korespondencyjnym).

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 60%.



(podpis oświadczającego)



(podpis promotora)

Warszawa, 25 lipca 2024 roku

Łukasz Dembiński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Early enteral nutrition in paediatric acute pancreatitis – a review of published studies*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- krytyczna recenzja oraz zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Jana Stanisława Bukowskiego w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on:

- koncepcję publikacji,
- pozyskiwanie, analizę i interpretację danych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (autor korespondencyjny).

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Jana Stanisława Bukowskiego.



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 25 lipca 2024 roku

Marcin Dziekiewicz

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Early enteral nutrition in paediatric acute pancreatitis – a review of published studies*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- krytyczna recenzja oraz zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Jana Stanisława Bukowskiego w powstanie publikacji określam jako 60%, obejmował on:

- koncepcję publikacji,
- pozyskiwanie, analizę i interpretację danych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (autor korespondencyjny).

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Jana Stanisława Bukowskiego.



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 25 lipca 2024 roku

Aleksandra Banasziewicz

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Early enteral nutrition in paediatric acute pancreatitis – a review of published studies*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- koncepcja publikacji,
- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- opracowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%.

Wkład Jana Stanisława Bukowskiego w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on:

- koncepcję publikacji,
- pozyskiwanie, analizę i interpretację danych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (autor korespondencyjny).

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Jana Stanisława Bukowskiego.



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 25 lipca 2024 roku


Jan Stanisław Bukowski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- koncepcja publikacji,
- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- wykonanie oznaczeń laboratoryjnych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (jestem autorem korespondencyjnym).

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 55%.


.....
(podpis oświadczającego)


.....
(podpis promotora)

Wrocław, 25 lipca 2024 roku

Tatiana Jamer

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- krytyczna recenzja oraz zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Jana Stanisława Bukowskiego w powstawanie publikacji określam jako 55%, obejmował on:

- koncepcję publikacji,
- pozyskiwanie, analizę i interpretację danych,
- wykonanie oznaczeń laboratoryjnych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (autor korespondencyjny).

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Jana Stanisława Bukowskiego.

dr n. med. Tatiana Jamer
specjalista medycyny
pediatra, gastroenterolog dziecięcy
lek. 04503

(podpis oświadczającego)

Kraków, 25 lipca 2024 roku

Kinga Kowalska-Duplaga

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- krytyczna recenzja oraz zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Jana Stanisława Bukowskiego w powstawanie publikacji określam jako 55%, obejmował on:

- koncepcję publikacji,
- pozyskiwanie, analizę i interpretację danych,
- wykonanie oznaczeń laboratoryjnych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (autor korespondencyjny).

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Jana Stanisława Bukowskiego.



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 25 lipca 2024 roku

Martyna Marczuk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:


- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- krytyczna recenzja oraz zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Jana Stanisława Bukowskiego w powstanie publikacji określam jako 55%, obejmował on:

- koncepcję publikacji,
- pozyskiwanie, analizę i interpretację danych,
- wykonanie oznaczeń laboratoryjnych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (autor korespondencyjny).

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Jana Stanisława Bukowskiego.


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 25 lipca 2024 roku

Anna Stelmaszczyk-Emmel

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- wykonanie oznaczeń laboratoryjnych,
- krytyczna recenzja oraz zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Jana Stanisława Bukowskiego w powstanie publikacji określam jako 55%, obejmował on:

- koncepcję publikacji,
- pozyskiwanie, analizę i interpretację danych,
- wykonanie oznaczeń laboratoryjnych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (autor korespondencyjny).

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Jana Stanisława Bukowskiego.


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 25 lipca 2024 roku

Marcin Banasiuk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:


- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- krytyczna recenzja oraz zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Jana Stanisława Bukowskiego w powstanie publikacji określam jako 55%, obejmował on:

- koncepcję publikacji,
- pozyskiwanie, analizę i interpretację danych,
- wykonanie oznaczeń laboratoryjnych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (autor korespondencyjny).

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Jana Stanisława Bukowskiego.

..........
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 25 lipca 2024 roku

Aleksandra Banasziewicz

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Very early and early nutrition in children with pancreatitis – a randomised trial*” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- koncepcja publikacji,
- pozyskiwanie, analiza i interpretacja danych,
- opracowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Jana Stanisława Bukowskiego w powstawanie publikacji określam jako 55%, obejmował on:

- koncepcję publikacji,
- pozyskiwanie, analizę i interpretację danych,
- wykonanie oznaczeń laboratoryjnych,
- przygotowanie wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu,
- wysłanie manuskryptu do publikacji (autor korespondencyjny).

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Jana Stanisława Bukowskiego.



(podpis oświadczającego)

