

Вплив раннього перорального харчування на концентрацію сироваткового інтерлейкіну-6 у пацієнтів після панкреатодуоденектомії

А. В. Скумс, В. О. Кузьменко, А. А. Стасенко

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

The impact of early peroral feeding on concentration of the serum interleukin-6 in patients after pancreaticoduodenectomy

A. V. Skums, V. O. Kuzmenko, A. A. Stasenko

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Реферат

Мета. Проаналізувати вплив раннього перорального харчування на концентрацію сироваткового інтерлейкіну-6 у пацієнтів після панкреатодуоденектомії.

Матеріали і методи. Досліджені результати панкреатодуоденектомії у 39 хворих з пухлинами головки підшлункової залози та періампулярної зони, у яких застосували різні способи нутритивної підтримки, за період з 2015 по 2017 р. З метою порівняльного аналізу імунологічної реактивності хворих розподілили на дві групи: 1-шу – 24 хворих, яким у післяопераційному періоді проводили поєднане пероральне та ентеральне харчування, і 2-гу – 15 хворих, яким застосовували тільки пероральне харчування. Вивчали концентрацію сироваткового інтерлейкіну-6 перед операцією та на 3-тю добу після операції, рівні загального білка та альбуміну на 1, 3-тю та 7-му добу післяопераційного періоду.

Результати. У пацієнтів, яким здійснювали нутритивну підтримку комбінованим способом – через мікроеюностому та пероральним шляхом, рівень інтерлейкіну-6 був вищим ($p=0,05$), ніж у пацієнтів, які харчувались тільки перорально в післяопераційному періоді: медіана 76,2 [51,5; 96,4] та 63,4 [43,5; 65,7] пг/мл відповідно ($p=0,055$). У разі застосування різних способів харчування у пацієнтів не виявили достовірних відмінностей між середніми рівнями альбуміну та загального білка крові на 1, 3-тю та 7-му добу після панкреатодуоденектомії ($p > 0,05$).

Висновки. Застосування комбінованого ентерального та перорального харчування у хворих після панкреатодуоденектомії не має переваг перед пероральним. Раннє пероральне харчування сприяє зменшенню імунологічної реактивності організму у відповідь на операційну травму, при цьому рівні протеїнів у порівнянні з комбінованим харчуванням у пацієнтів у післяопераційному періоді до 7-ї доби суттєво не відрізняються.

Ключові слова: інтерлейкін-6; панкреатодуоденектомія; ентеральне харчування; пероральне харчування.

Abstract

Objective. The impact of early peroral feeding on concentration of the serum interleukin-6 in patients after pancreaticoduodenectomy was analyzed.

Materials and methods. Results of pancreaticoduodenectomy in 39 patients, suffering the pancreatic head and periampullar zone tumors, was analyzed, in whom various methods of nutritive support were applied through period 2015 – 2017 yrs. With the aim of comparative analysis accomplishment of immunological reactivity the patients were divided into two groups: the first – 24 patients, to whom in postoperative period a combination of peroral and enteral feeding was conducted, and in the second – 15 patients, to whom peroral feeding was applied only. There were studied concentration of the serum interleukin-6 preoperatively and on the third postoperative day, as well as the levels of general protein and albumin on the first, third and 7th postoperative days.

Results. In the patients, to whom nutritive support was done in a combined way (through microjejunoscopy and in a peroral way), the level of interleukin-6 was higher ($p=0,05$), than in the patients, who used a peroral feeding only postoperatively: median 76.2 [51.5; 96.4] and 63.4 [43.5; 65.7] pg/ml, accordingly ($p=0,055$). While application of various methods of feeding in the patients a trustworthy difference between middle levels of albumin and general protein in the blood on the first, third and 7th days after pancreaticoduodenectomy was not observed ($p > 0,05$) while application of different feeding methods.

Conclusion. Application of combined enteral and peroral feeding in patients after pancreaticoduodenectomy has no advantages upon a peroral one. Early peroral feeding promotes the reduction of immunological reactivity of organism as an answer on operative trauma, and the proteins levels, comparing with combined feeding in patients in postoperative period up to the 7th day do not differ essentially.

Keywords: interleukin-6; pancreaticoduodenectomy; enteral feeding; peroral feeding.

Панкреатодуоденектомію (ПДЕ) відносять до категорії операцій з високим рівнем стресової відповіді організму на значну хірургічну травму. Оцінка стресу та його взаємозв'язку із розвитком післяопераційних ускладнень залишається актуальним завданням сучасних досліджень,

присвячених імунореактивності в періопераційному періоді [1]. Цитокини – це багатофункціональні білки, які відіграють важливу роль в ініціюванні та підтримці імунної відповіді [2]. Дослідження цитокинів типу інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) важливо для визначення локальної та систем-

ної запальної відповіді на операційну травму, інфекційні ускладнення, а також на онкологічну патологію, оскільки вони стимулюють обмінні процеси [3, 4]. ІЛ-6 відносять до плейотропних цитокінів, які мають як про-, так і протизапальні властивості, і його вивільнення в периферичну кров є раннім маркером тяжкості травми після операції. Прозапальні властивості ІЛ-6 відіграють роль в ініціюванні системної запальної відповіді, а протизапальні ефекти мають імуномодельючий вплив у регулюванні фактора некрозу пухлини [5]. Незважаючи на те, що вироблення прозапальних цитокінів є важливою функцією імунної системи, надмірна їх кількість може призвести до підвищення частоти післяопераційних ускладнень та смертності. Це пояснюється тим, що антиоксидантні механізми виснажуються під час продукції цитокінового каскаду, внаслідок чого збільшується ризик пошкодження тканин. Підвищені концентрації ІЛ-6 у післяопераційному періоді вказують на системність та масштабність запальної реакції [6].

Дослідниками отримані дані, які демонструють зменшення кількості ІЛ-6 у хворих після операцій у разі використання ентерального харчування (зондового або через мікроєюностому) в порівнянні з парентеральним [1]. Однак у літературі не наведено даних порівняльного аналізу рівнів ІЛ-6 при застосуванні перорального харчування окремо та в поєднанні з ентеральним зондовим харчуванням у пацієнтів після шлунково-кишкових операцій.

Мета дослідження: проаналізувати вплив раннього перорального харчування на концентрацію сироваткового ІЛ-6 у пацієнтів після ПДЕ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включили 39 пацієнтів з доброякісними та злоякісними пухлинами головки підшлункової залози та періампулярної зони, оперованих за період із 2015 по 2017 р. З метою порівняльного аналізу ефективності різних методів харчування хворих було розподілено на дві групи: 1-шу – 24 пацієнти, яким інтраопераційно формували мікроєюностому та проводили поєднане пероральне та ентеральне харчування в післяопераційному періоді, і 2-гу – 15 пацієнтів, яким проводили тільки пероральне харчування в післяопераційному періоді. Вивчали рівні ІЛ-6 перед операцією та на 3-тю добу після операції, рівні загального білка та альбуміну на 1, 3-тю та 7-му добу післяопераційного періоду.

У 2015 р. в Інституті була впроваджена в клінічну практику програма прискореного відновлення після ПДЕ, в основі якої лежать протоколи міжнародної асоціації ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) [7]. Раннє пероральне харчування є основною складовою мультимодальної програми прискореного відновлення, головне завдання якої – зниження стресової відповіді на операційну травму.

Нутритивну підтримку у пацієнтів 1-ї групи проводили комбінованим ентеральним шляхом – пероральним з ентеральним через мікроєюностому, у пацієнтів 2-ї групи – з використанням тільки перорального харчування.

Для перорального харчування у пацієнтів застосовували стандартизоване меню з розрахованим об'ємом порцій на кожен день, а для ентерального – ізо- та гіперосмолярні адаптовані суміші в залежності від наявності: Оксепа, Осмолайт, Пептамен АФ, Фрезубін.

У 1-шу добу після операції у пацієнтів обох груп об'єм м'якої їжі становив 250 мл (солодкий чай з галетним печивом). Пацієнтам 1-ї групи додатково вводили 250 мл суміші для ентерального харчування в мікроєюностому. На 2-гу добу об'єм м'якої їжі становив 500 мл. Пацієнтам 1-ї групи в мікроєюностому додатково вводили 500 мл ентеральної суміші. На 3-тю добу пацієнтам розширяли пероральний прийом м'якої їжі до 1 л за умови наявності шлунково-кишкового пасажу при рентгенологічному дослідженні та перистальтики при ультразвуковому дослідженні. Пацієнтам 1-ї групи в мікроєюностому вводили 750 мл суміші для ентерального харчування. Якщо стерпність харчування пероральним шляхом була недостатньою, об'єм ентерального харчування збільшували, а при задовільній стерпності пероральної дієти в повному обсязі об'єм ентерального харчування поступово зменшували. На 4-ту добу при споживанні 20 – 25 ккал/кг/добу твердої їжі припиняли нутритивну підтримку через мікроєюностому. На 7-му добу, якщо стерпність перорального харчування була повною та задовольнялося не менше 50% від добових енергетичних потреб, у пацієнтів 1-ї групи видаляли мікроєюностому.

Концентрацію ІЛ-6 визначали в сироватці крові імуноферментним методом ЕСІА з електрохемілюмінесцентною детекцією та використанням аналізатора і тест-системи Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 (StatSoft Inc.). Для кількісних показників рівня ІЛ-6 у групах перевіряли медіану з використанням непараметричного критерію Манна-Вітні. Для визначення рівнів протеїнів крові використовували середнє значення з використанням параметричного критерію Ст'юдента на рівні значущості 0,05. Кореляційну залежність перемінних перевіряли за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена на рівні значущості 0,01.

Результати

Середній вік пацієнтів становив $(54,7 \pm 11,5)$ року. Надлишкову масу тіла діагностували у 10 (25,6%) хворих, різний ступінь ожиріння – у 5 (12,8%), дефіциту маси тіла у хворих не зафіксовано.

На момент госпіталізації у пацієнтів обох груп рівні ІЛ-6 не відрізнялись (*рис. 1*): медіана 5,4 [3,34; 6,8] та 3,9 [2,7; 5,9] пг/мл відповідно ($p=0,26$).

Однак на 3-тю післяопераційну добу у пацієнтів 1-ї групи була виявлена тенденція підвищення рівня ІЛ-6 на межі статистичної достовірності в порівнянні з пацієнтами 2-ї групи (*рис. 2*): медіана 76,2 [51,5; 9,4] та 63,4 [43,5; 65,7] пг/мл відповідно ($p=0,055$).

Також відзначено, що чим вище був рівень ІЛ-6 до опе-

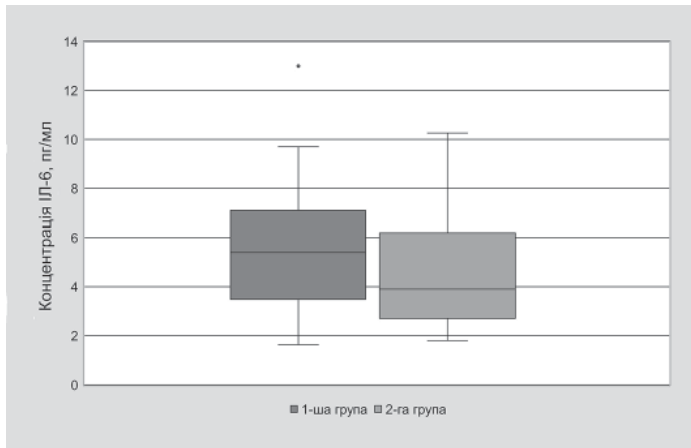


Рис. 1.
Динаміка концентрації ІЛ-6 (медіана)
до операції у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп ($p > 0,05$).

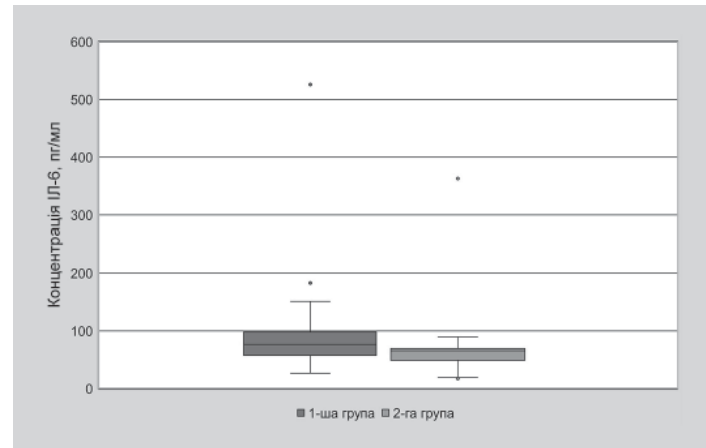


Рис. 2.
Динаміка концентрації ІЛ-6 (медіана)
на 3-тю добу після операції
у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп ($p=0,055$).

рації, тим вище він був на 3-тю післяопераційну добу. Кореляційна залежність рівня ІЛ-6 до операції та на 3-тю післяопераційну добу у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп (рис. 3) за коефіцієнтом Спірмена дорівнює 0,514, що відповідає наявному взаємозв'язку ($p=0,004$).

При застосуванні різних способів харчування – комбінованого та лише перорального – не виявлено достовірних відмінностей між середніми рівнями альбуміну та загального білка крові на 1, 3-ю та 7-му добу після ПДЕ (див. таблицю).

Не зареєстровано різниці між частотою інфекційних ускладнень післяопераційної рани у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп: відповідно 4,2 та 6,7% ($p > 0,05$).

Обговорення

Вибір оптимального способу харчування після ПДЕ є актуальним завданням. ПДЕ – це операція з високим стресовим навантаженням, оскільки оперативна техніка потребує значної дисекції та множинних реконструкцій [8].

Ще до недавнього часу у пацієнтів після шлунково-кишкових операцій з кишковим анастомозом не застосовували раннього перорального харчування головним чином з метою забезпечення цілісності анастомоза шляхом уникнення механічного тиску пасажем їжі. Однак даних доказової медицини з цього приводу немає, тому залишається незрозумілим, чи сприяє відтермінування перорального харчування швидкому загоєнню анастомоза [9]. Крім того, експериментальні та клінічні дослідження

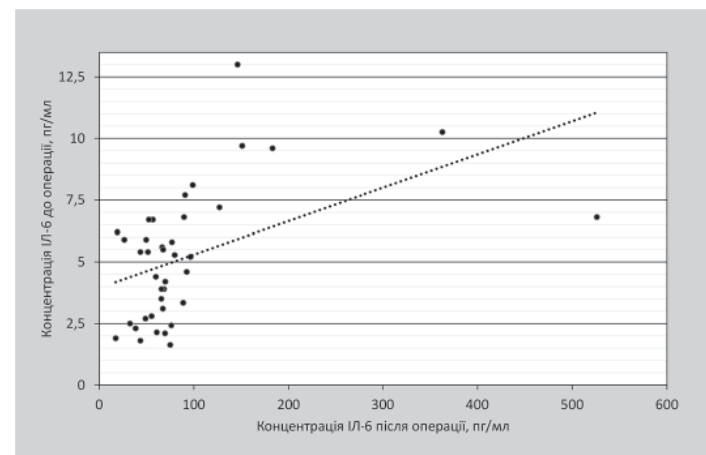


Рис. 3.
Кореляційна залежність рівня ІЛ-6 (медіана)
до операції та на 3-тю добу після операції
у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп.

продемонстрували, що раннє ентеральне харчування позитивно впливає на прискорення загоєння післяопераційних ран, приводить до зменшення септичних ускладнень [10]. Однак дані щодо ефективності застосування раннього перорального харчування після ПДЕ лімітовані. Раннє післяопераційне ентеральне харчування визначно кращим за парентеральне як щодо впливу на імунологічний статус, так і щодо зниження частоти інфекційних ускладнень та збереження кишкової цілісності [9, 11]. Але автори наголошують, що зондове ентеральне харчуван-

Динаміка середніх рівнів загального білка (г/л) та альбуміну (г/л) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп на 1, 3-тю та 7-му добу після операції

Термін визначення	Групи пацієнтів				p >
	1-ша		2-га		
	загальний білок	альбумін	загальний білок	альбумін	
Доба після операції					
1-ша	59,6 ± 3,54	34,0 ± 3,32	58,3 ± 4,6	33,8 ± 2,31	0,05
3-тя	55,1 ± 4,71	33,4 ± 3,22	57,0 ± 4,9	33,7 ± 3,51	
7-ма	59,1 ± 4,72	34,1 ± 4,1	59,2 ± 4,43	34,4 ± 2,12	

ня може спричинити збільшення частоти нудоти, блювання, діареї, метеоризму та пов'язане із зонд-асоційованими ускладненнями, гастростазом, нестерпністю пацієнтами сумішей для ентерального харчування [12, 13].

Імунологічний представник ІЛ-6, який є «цитокіном стресу», здійснює генерацію білків гострої фази при запальній відповіді. Системні концентрації ІЛ-6 збільшуються при хірургічних операціях, викликаючи транзиторну імуносупресію, що може призводити до підвищення частоти інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді [6]. У європейському посібнику з клінічного харчування в хірургії А. Weimann і співавтори наголосили, що різні шляхи та види харчування по-різному впливають на кишковий імунологічний бар'єр [14]. У нашому дослідженні у пацієнтів, яким здійснювали нутритивну підтримку комбінованим ентеральним способом – сумішами через мікроєюностому та пероральним шляхом, був вищий рівень ІЛ-6 ($p=0,05$) у порівнянні з пацієнтами, які харчувались тільки перорально в післяопераційному періоді, однак різниці за частотою інфекційних ускладнень між групами не було виявлено: 4,2 та 6,7% відповідно ($p > 0,05$). Таким чином, застосування раннього перорального харчування доцільне, безпечне та сприяє зниженню рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 у хворих після ПДЕ.

В. С. Das і співавтори повідомили, що сироватковий ІЛ-6 досягав свого пікового рівня відразу після ушивання операційної рани. Факторами, які впливають на підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові, автори вважають індекс маси тіла (ІМТ) пацієнта, тривалість жовтяниці до операції, нутритивну недостатність, наявність стентування жовчовивідних шляхів перед операцією та тривалість операції. Також дослідники зазначили, що у пацієнтів, які мали дуже високий рівень ІЛ-6 після операції, частота виникнення інфекційних післяопераційних ускладнень була вища [1]. Ступінь підвищення ІЛ-6 у крові корелює зі ступенем ураження тканин, що пропорційне величині хірургічного стресу у пацієнтів після операції [15]. Наше дослідження продемонструвало кореляційну залежність підвищеного рівня ІЛ-6 до операції та на 3-тю післяопераційну добу у пацієнтів обох груп – коефіцієнт Спірмена дорівнював 0,514 ($p=0,004$), що свідчить про більш виражену активацію цитокінового каскаду з подальшим можливим розвитком післяопераційних ускладнень та вмотивовує доцільність визначення імунологічного статусу перед операцією.

Висновки

Застосування перорального харчування у хворих після ПДЕ сприяє зменшенню імунологічної реактивності організму за рахунок зниження рівня ІЛ-6 у відповідь на операційну травму. У разі застосування перорального харчування рівні загального білка та альбуміну на 1, 3-тю та 7-му післяопераційну добу залишаються не нижчими, ніж при застосуванні комбінованого ентерального зондового та перорального харчування. Таким чином, враховуючи наведене, застосування перорального харчування

слід вважати доцільним та безпечним за відсутності післяопераційних ускладнень у пацієнтів з 1-ї доби після ПДЕ.

Підтвердження

Інформація про фінансування. Фінансування НАМН України науково-дослідницької роботи за темою «Розробити та впровадити мультимодальну програму прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії» (тема №6).

Інформація про внесок кожного учасника. Скумс А. В. – концепція, дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Кузьменко В. О. – аналіз літературних джерел, збір та опрацювання матеріалів, написання тексту; Стасенко А. А. – аналіз отриманих даних, написання тексту.

Етичні аспекти. Всі процедури, які виконували в дослідженні із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики і Гельсінської декларації 1964 р. з поправками.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не мають конкуруючих інтересів.

References

1. Das BC, Alam SMK, Nashid ZF, Khan AS, Khan ZR. Change in serum interleukin-6 levels in patients after pancreatoduodenectomy for periampullary cancer. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*, 2017;10(1):11–15. doi: 10.3329/bsmmuj.v10i1.31311.
2. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinz L, Brückner UB. Is Interleukin 6 an Early Marker of Injury Severity Following Major Trauma in Humans? *Arch Surg*. 2000;135(3):291–5. doi:10.1001/archsurg.135.3.29.
3. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in Surgery, Trauma, and Critical Care Part II: Clinical Implications *J Intensive Care Med*. 2011;26(2):73–87. doi:10.1177/0885066610384188.
4. van Hilst J, Brinkman DJ, de Rooij T, van Dieren S, Gerhards MF, de Hingh IH, et al. The inflammatory response after laparoscopic and open pancreatoduodenectomy and the association with complications in a multicenter randomized controlled trial; Dutch Pancreatic Cancer Group. *HPB (Oxford)*. 2019;21(11):1453–61. doi: 10.1016/j.hpb.2019.03.353.
5. Jawa RS, Kulaylat MN, Baumann H, Dayton MT. What Is New in Cytokine Research Related to Trauma/Critical Care. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2006;21(2):63–85. doi: 10.1177/0885066605284325.
6. Grimble RF. Basics in clinical nutrition: Main cytokines and their effect during injury and sepsis. *e-SPEN, E J Clin Nutr Metab*. 2008;3(6):289–92. doi: 10.1016/j.eclnm.2008.07.002.
7. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *World J Surg*. 2013;37(2):240–58. doi: 10.1007/s00268-012-1771-1.
8. Das BC, Haque M, Uddin MS, Nur-E-Elahi M, Khan ZR. Effect of early and delay starting of enteral feeding in post-pancreaticoduodenectomy patients. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2019;23(1):56–60. doi: 10.14701/ahbps.2019.23.1.56.
9. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early Enteral Nutrition Within 24 h of Intestinal Surgery Versus Later Commencement of Feeding: A Systematic review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(3):569–75. doi: 10.1007/s11605-008-0592-x.
10. Hwang SE, Jung MJ, Cho BH, Yu HC. Clinical feasibility and nutritional effects of early oral feeding after pancreaticoduodenectomy. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2014;18(3):84–9. doi: 10.14701/kjhbps.2014.18.3.84.

11. Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T, Trano G, Sigurdsson HK, Horn A, et al. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2008;247(5):721–9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815cca68.
12. Nagata S, Fukuzawa K, Iwashita Y, Kabashima A, Kinoshita T, Wakasugi K et al. Comparison of enteral nutrition with combined enteral and parenteral nutrition in post-pancreaticoduodenectomy patients: A pilot study. *Nutr J.* 2009;8(1): 24. doi: 10.1186/1475–2891–8–24.
13. Zhu XH, Wu YF, Qiu YD, Jiang CP, Ding YT. Effect of early enteral combined with parenteral nutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(35):5889–96. doi:10.3748/wjg.v19.i35.5889.
14. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S. et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623–50. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
15. Kashiwabara M, Miyashita M, Nomura T, Makino H, Matsutani T, Kim C, et al. Surgical trauma-induced adrenal insufficiency is associated with postoperative inflammatory responses. *J Nippon Med Sch.* 2007;74(4):274–83. doi: 10.1272/jnms.74.27.

Надійшла 05.12.2019