

**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu**

Lucyna Ścisło

**Wpływ żywienia dojelitowego immunomodulującego na stan
kliniczny i wybrane parametry układu odpornościowego chorych
operowanych z powodu raka żołądka**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Antoni Czupryna

Pracę wykonano

w I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej UJ CM

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med. Jan Kulig

oraz w Katedrze Immunologii Klinicznej i Patologii UJ CM

Kierownik: Prof. dr hab. med. Marek Zembala

Kraków 2009

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania:

Panu Profesorowi dr hab. Antoniemu Czuprynie

Promotorowi pracy za wszechstronną pomoc w jej przygotowaniu,

Panu Profesorowi dr hab. Janowi Kuligowi

za umożliwienie wykorzystania materiału klinicznego do badań,

Panu Profesorowi dr hab. Markowi Zembali

za umożliwienie wykonania badań immunologicznych,

Panu Doktorowi med. Antoniemu Szczepanikowi

za wkład wniesiony w realizację pracy oraz cenne uwagi i wskazówki.
Spis treści

Spis treści

1. Wstęp	5
1.1. Epidemiologia nowotworów złośliwych	5
1.2.. Rak żołądka.....	7
1.3. Ocena stanu odżywienia	11
1.4. Znaczenie niedożywienia w chorobie nowotworowej	15
1.5. Odpowiedź immunologiczna organizmu na uraz operacyjny.....	17
1.6. Leczenie żywieniowe.....	25
1.6.1. Żywnienie immunomodulujące	29
2. Założenia i cel pracy	39
3. Charakterystyka badanej populacji	42
4. Materiał i metodyka badań	44
4.1. Randomizacja pacjentów	44
4.2. Schemat postępowania badawczego	45
4.3. Ocena stanu odżywienia pacjentów	46
4.4. Rodzaje zastosowanych diet po zabiegu operacyjnym	48
4.5. Oznaczenia poziomu cytokin	50
4.5.1. Izolacja komórek.....	50
4.5.2. Hodowle komórkowe.....	50
4.5.3. Ocena uwolnienia cytokin	51
4.6. Obserwacja stanu klinicznego – powikłania pooperacyjne	52
4.7. Analiza statystyczna	53
5. Wyniki badań	56
5.1. Charakterystyka stanu odżywienia	56
5.2. Stan odżywienia chorych po zabiegu operacyjnym.....	61
5.3. Wybrane parametry stanu klinicznego chorych w okresie pooperacyjnym	67
5.4. Powikłania pooperacyjne	70
5.5. Parametry układu immunologicznego	77
5.5.1. Interleukina 6	77
5.5.2. Interleukina 10	80
5.5.3. Interleukina 12	83
5.5.4. Interleukina 18	86
5.5.5. TNF- α	90
5.6. Stan odżywienia pacjentów a poziom cytokin przed operacją	94

5.7. Poziomy cytokin w grupach chorych z powikłaniami i bez powikłań	96
5.8. Ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych	101
5.9. Cytokiny jako predyktor powikłań	105
5.10. Czas hospitalizacji i analiza kosztów a stosowane żywienie dojelitowe.....	121
5.10.1. Czas hospitalizacji	121
5.10.2. Analiza kosztów	123
6. Dyskusja.....	125
7. Wnioski.....	148
8. Streszczenie	150
9. Abstract.....	156
10. Piśmiennictwo.....	161
11. Aneks	184
12. Spis tabel.....	205
13. Spis rycin	208

1. Wstęp

1.1. Epidemiologia nowotworów złośliwych

Problem rozpoznawania i leczenia nowotworów złośliwych pozostaje nadal jednym z najistotniejszych celów współczesnej medycyny. Obserwuje się stały wzrost zachorowań na nowotwory złośliwe, co wiąże się ze zwiększonym narażeniem na różnego rodzaju karcinogeny. Zachorowalność jest znacznie zróżnicowana zarówno demograficznie, jak i geograficznie, wzrasta z wiekiem. Różnice dotyczące zachorowalności w różnych częściach świata spowodowane są wieloma czynnikami środowiskowymi.

Statystyki dotyczące nowotworów na świecie są niepokojące. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wskazuje, że w skali globu odnotowuje się rocznie około 11 000 000 nowych zachorowań na raka i każdego roku liczba ta wzrasta. W 2006 roku w Europie u około 3 191 000 osób zdiagnozowano nowotwór złośliwy, około 1 703 000 osób zmarło z tego powodu. Między 2004 a 2006 rokiem zwiększenie liczby nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe osiągnęło 300 000. Tempo rozwoju złośliwych chorób nowotworowych jest bardzo duże, a umieralność z powodu nowotworów, pomimo dokonującego się ogromnego postępu w terapii, również wzrasta (1).

Nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny i ekonomiczny również polskiego społeczeństwa. W 2006 roku do rejestrów nowotworów złośliwych w Centrum Onkologii – Instytutu M. Skłodowskiej Curie w Warszawie wpłynęły dane o ponad 138 500 nowych zachorowań (2). Na każde 100 000 osób polskiej populacji u ponad 330 osób zdiagnozowano nowotwór, a ponad 240 zmarło z powodu tego schorzenia.

Poziom standaryzowanych współczynników zachorowalności na nowotwory złośliwe ogółem w Polsce w 2006 roku wynosił 249,78/100 000 u mężczyzn i 189,5/100 000 u kobiet.

Najczęściej rejestrowanymi nowotworami złośliwymi w Polsce u mężczyzn były nowotwory złośliwe płuca – 23,6%, jelita grubego – 12,0% i gruczołu krokowego – 11,2%. W dalszej kolejności znajdowały się nowotwory złośliwe pęcherza moczowego – 6,2% i żołądka – 5,4%.

W populacji kobiet w 2006 roku najczęściej rejestrowany był nowotwór złośliwy piersi – 21,5%, jelita grubego – 10,1%, płuca – 8,2%, trzonu macicy – 7,1%, jajnika – 5,3%, szyjki macicy – 5,2% oraz żołądka 3,0%.

Nowotwory złośliwe stanowiły drugą po chorobach układu krążenia przyczynę zgonów w Polsce, powodując 26% zgonów u mężczyzn i 23% zgonów u kobiet.

Zwraca się uwagę, że nowotwory złośliwe stanowią istotny problem nie tylko w starszych grupach wieku, ale są główną przyczyną przedwczesnej umieralności przed 65 rokiem życia (2).

W 2006 roku Krajowy Rejestr Nowotworów otrzymał informacje o 91 500 zgonach z powodu nowotworów złośliwych.

Poziom standaryzowanych współczynników umieralności ogółem w 2006 roku wynosił 195,7/100 000 u mężczyzn i 105,4/100 000 u kobiet.

U mężczyzn największy odsetek zgonów nowotworowych stanowiły zgony z powodu nowotworów złośliwych płuca – 32,1%, jelita grubego – 10,1%, w dalszej kolejności znajdowały się nowotwory złośliwe gruczołu krokowego 7,1%, żołądka 6,8% oraz pęcherza moczowego – 4,3%.

U kobiet wysoki odsetek stanowiły zgony na nowotwór złośliwy sutka – 13,1%, płuca – 12,8%, jelita grubego – 11,2%, jajnika – 6,0%, trzustki 5,3%, żołądka – 5,3% oraz szyjki macicy 4,6%.

Polska jest krajem, w którym dwa zjawiska decydują o wysokim zagrożeniu populacji nowotworami złośliwymi: wielkość ekspozycji na czynniki ryzyka (przede wszystkim dym tytoniowy) oraz opóźnione wprowadzanie populacyjnych programów wczesnej diagnostyki i leczenia nowotworów.

W ciągu ostatnich czterech dekad liczba zachorowań gwałtownie wzrastała: u mężczyzn nastąpił wzrost o 48 000, u kobiet o 42 500 zachorowań, co oznacza, że liczba ta wzrosła u mężczyzn 3,8 razy, u kobiet 4,0 razy (2).

Wzrostowi zachorowań towarzyszył także wzrost liczby zgonów nowotworowych o 32 000 u mężczyzn i 20 000 u kobiet.

Pomimo znacznych postępów w badaniach i leczeniu raka, nowotwory nadal stanowią jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych. Komisja Ekspertów Onkologii Komisji Europejskiej utworzyła w 1987 roku „Europejski Kodeks Walki z Nowotworami Złośliwymi”. Jest to dokument przygotowany i cyklicznie uaktualniany przez Unię Europejską, zawierający zestaw rekomendacji, których stosowanie może prowadzić do zmniejszenia zachorowalności, a także umieralności z powodu nowotworów. W Polsce w 2005 roku przyjęto do realizacji „Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych”.

1.2. Rak żołądka

Opisy raka żołądka znaleziono prawdopodobnie w papirusach z 1600 roku przed naszą erą. Wzmianki o tej chorobie znajdują się w raportach Hipokratesa cytowanych przez Galena w II wieku naszej ery. Opisy morfologiczne raka żołądka podają następnie Avicenna (XI wiek), Vesalius (XI wiek) i Morgani (XIII wiek) oraz Peyrile (1774 rok) w zbiorze tez zatytułowanym: „Dissertatio academica de cancro”. Francuski chirurg Juliusz Emil Pean w 1879 roku wykonał pierwszą resekcję żołądka z powodu raka. W 1881 roku Jan Mikulicz-Radecki po raz pierwszy w historii rozpoznał raka żołądka przy pomocy skonstruowanego przez siebie endoskopu (3).

Rak żołądka jest nadal znaczącym problemem na całym świecie, pozostaje jednym z najczęstszych nowotworów przewodu pokarmowego. Każdego roku jest rozpoznawanych około 1 400 000 nowych zachorowań na raka żołądka, a 1 100 000 umiera z powodu tego nowotworu (4).

Analiza współczynników zapadalności na raka żołądka wskazuje, że są one najwyższe w Azji (Japonia, Chiny), następnie w Ameryce Południowej (Kostaryka, Brazylia), a w dalszej kolejności w Europie Środkowej (m.in. Polska, Niemcy), zaś najniższe wśród ludności rasy białej w Stanach Zjednoczonych (4, 6).

Polska należy do krajów o pośredniej zachorowalności na raka żołądka. Standaryzowane współczynniki zachorowalności i śmiertelności z powodu nowotworów złośliwych żołądka – dla mężczyzn w 2006 roku wynosiły odpowiednio 13,1/100 000 i 13,21/100 000, a dla populacji kobiet 4,8/100 000 i 4,81/100 000 (2).

Rak żołądka dotyczy głównie ludzi starszych (80% przypadków to osoby w wieku 60-80 lat), ale w Polsce występuje częściej u ludzi relatywnie młodych. Średnia wieku osób chorych jest w Polsce o około 10 lat niższa niż w krajach o niskiej zapadalności na ten nowotwór (2, 6).

W ciągu ostatnich pięciu dekad wskaźniki zapadalności i umieralności na raka żołądka zmniejszyły się na całym świecie, zwłaszcza w krajach rozwiniętych (5,6-10).

W Polsce, na przestrzeni kilkunastu lat, również obserwuje się tendencję do zmniejszania się ogólnej liczby zachorowań na raka żołądka. Zmniejsza się zapadalność na raka żołądka o umiejscowieniu obwodowym. Spadek liczby zachorowań związany jest przede wszystkim ze spadkiem częstości występowania raków żołądka typu jelitowego, podczas gdy liczba raków typu rozlanego utrzymuje się na stałym poziomie lub nieznacznie rośnie (2, 6).

Rak żołądka jest chorobą o złożonej i wieloczynnikowej etiologii. Czynniki predysponującymi do powstania tego nowotworu jest nieprawidłowa dieta, polegająca na spożywaniu pokarmów nadmiernie solonych lub wędzonych, potraw niewłaściwie konserwowanych i marynowanych (11-23). W produktach tych, wykryto znaczne ilości azotanów, będących prekursorami nitrozamin, które mogą nasilać zmiany w nabłonku błony śluzowej o typie metaplazji i dysplazji. Pewne znaczenie ma również jakość diety: spożywanie głównie pokarmów ubogobiałkowych i niskotłuszczowych oraz niedobór witamin i antyoksydantów zawartych w świeżych warzywach i owocach (20,24,25). Czynnikiem obciążającym jest także palenie papierosów oraz nadmierne picie alkoholu (26,27). Powstanie zmiany nowotworowej w żołądku poprzedza długotrwały okres uszkodzenia błony śluzowej żołądka, prowadzący do przewlekłego, zanikowego zapalenia. (6,28,29). Z kolei azotyny, reagując w przewodzie pokarmowym z aminami i amidami białek zawartych w pokarmach, tworzą N-nitroso związki, które są silnymi karcynogenami (30-32).

Istnieje związek pomiędzy infekcją bakteryjną *Helicobacter pylori* (HP), a zachorowaniami na raka żołądka. Ta spiralna Gram-ujemna pałeczka, znajdująca się w warstwie śluzu pokrywającego błonę śluzową żołądka, jest najczęściej odporna na działanie immunologicznych czynników obronnych ustroju. Powoduje uszkodzenia komórek błony śluzowej między innymi poprzez produkcję ureazy, amoniaku, aldehydu octowego, toksyn powodujących wakuolizację komórek oraz czynników mukolitycznych. Uwalniane przez HP czynniki metaboliczne są również odpowiedzialne za pojawienie się zmian w materiale genetycznym, transformację komórek i ich nadmierną proliferację. *Helicobacter pylori* oddziałuje również chemotaktycznie na leukocyty wielojądrzaste i inne komórki zapalne. Efekt działania tej bakterii, to sekwencja zmian polegających na przewlekłym i zanikowym zapaleniu błony śluzowej żołądka, metaplazji oraz dysplazji, które prowadzą do rozwoju raka żołądka (6,33-35).

Czynniki wewnętrzne predysponujące do rozwoju raka żołądka, to uwarunkowania genetyczne, odgrywające pierwszoplanową rolę w rozwoju raków typu rozlanego, występujących u młodych osób, często powstających w części proksymalnej żołądka i pojawiających się rodzinnie. Wykazano, że u chorych na raka żołądka istnieją określone zaburzenia genetyczne polegające na mutacjach w zakresie genów P53 i APC (6,36-38). Najnowsze badania wskazują, że gen XRCC1 może być uznany za marker raka żołądka (39).

Inne czynniki związane z częstym występowaniem raka żołądka, to czynniki socjoekonomiczne i wykonywany zawód. Rak żołądka częściej rozwija się u ludzi żyjących w trudnych warunkach socjoekonomicznych z powodu złożonych zależności pomiędzy

sposobem odżywiania, utrudnioną dostępnością do pewnych produktów spożywczych oraz niższym poziomem higieny, co prowadzi do większego prawdopodobieństwa zakażenia drobnoustrojem HP w młodszym wieku. Ponadto pracownicy kopalń węglowych, rafinerii, ludzie zatrudnieni w przemyśle gumowym chorują częściej na raka żołądka (6,17,40).

Wyróżnia się wczesny rak żołądka, który określa zmianę złośliwą o nacieku ograniczającym do błony śluzowej i podśluzowej, natomiast rak zaawansowany, to zmiana złośliwa przekraczająca utkanie podśluzowe, najczęściej penetrująca do głębszych warstw ściany żołądka. Spośród wielu klasyfikacji histologicznych, będących wynikiem rozpoznawania zróżnicowanych typów komórek tworzących guz, najbardziej przydatny w praktyce wydaje się podział ustalony przez Laurena. Na jego podstawie rozróżnia się dwa typy histologiczne: jelitowy i rozlany. Guzy o typie jelitowym, to zróżnicowane nowotwory o ograniczonym wzroście, rozwijające się najczęściej na podłożu zmian nowotworowych, w których powstawaniu istotną rolę odgrywają warunki środowiskowe. Ten typ gruczolakoraka częściej dotyczy guzów umiejscowionych w obwodowej części żołądka. Guzy typu rozlanego to najczęściej nowotwory o małym stopniu dojrzałości, charakteryzujące się wzrostem naciekającym, często nie poprzedzone typowymi zmianami przednowotworowymi, o typowym umiejscowieniu w bliższej części żołądka. Rak typu rozlanego często występuje u osób z grupą krwi A, co sugeruje genetyczne podłoże powstawania nowotworu (6,15,16,21,23).

Pomimo obniżenia zachorowalności na raka żołądka w części dystalnej, to jednak coraz częściej - niewspółmiernie do innych nowotworów, rozpoznaje się raka bliższej części żołądka, szczególnie wpustu i okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego (4-6,9,40-46).

Na rozwój raka wpustu wywiera wpływ palenie papierosów, nie wyjaśniony natomiast pozostaje wpływ nadmiernego picia alkoholu (26-28). Nie zaobserwowano również związku między częstością rozwoju raka wpustu a infekcją *Helicobacter pylori* (47,48).

Gruczolakorak wpustu jest zmianą wrzodziejącą lub polipowatą, charakteryzującą się ekspansywnym wzrostem na otoczenie – otrzewną, opłucną, przeponę, rozprzestrzenia się na przełyk lub na żołądek. Wcześnie stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych nadbrzusza oraz rozsiew nowotworowy do węzłów chłonnych śródpiersia (49,50). Topografia rozwoju nowotworu na pograniczu dwu jam ciała sprawia, że leczenie operacyjne jest bardzo skomplikowane i obciążające, gdyż najczęściej wymaga otwarcia jamy otrzewnej i opłucnej. Dlatego też obserwuje się stosunkowo dużą liczbę powikłań pooperacyjnych (50-52).

Stopień zaawansowania raka żołądka, ułatwiający dobór metod leczenia, określa się najczęściej za pomocą najbardziej rozpowszechnionej klasyfikacji TNM, przyjętej przez

Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Opiera się ona na ocenie trzech cech: T (tumor) - głębokość naciekania guza pierwotnego, N (noduli) – stan regionalnych węzłów chłonnych oraz M (metastasis)- obecność przerzutów w narządach sąsiednich (6,15,16,21).

Rokowanie w przypadku raka żołądka jest zależne od czynników dotyczących guza nowotworowego: bierze się pod uwagę zaawansowanie choroby nowotworowej (staging) oraz ocenę dojrzałości tkanki nowotworowej (grading), czynników zależnych od sposobu leczenia oraz stanu ogólnego chorego (6,15,20,23). Przypadki raka wczesnego, ograniczonego do błony śluzowej i podśluzowej, rokują dobrze. Wykonanie radykalnego zabiegu pozwala w zależności od stanu węzłów chłonnych w 85-93% na 5-letnie przeżycia (6, 15, 20,53-62). Rak zaawansowany (wykraczający poza błonę śluzową) rokuje bardzo źle. Pomimo udoskonalenia techniki operacyjnej i wprowadzenia metody całkowitej gastrektomii (która m.in. poprawiła wyniki leczenia), 5-letnie przeżycia wśród pacjentów poddanych operacji wahają się pomiędzy 20-30% w różnych ośrodkach. Najwyższy odsetek przeżyć jest w Japonii, wynosi około 60%. Z danych epidemiologicznych wynika, że u chorych w Europie znacznie częściej w porównaniu z chorymi z Japonii rozpoznawane są gorzej rokujące raki gruczołowe typu rozlanego, oraz umiejscowione w bliższej części żołądka (6, 41,55,60,62).

Wyniki polskich wieloośrodkowych badań prowadzonych w I Katedrze Chirurgii Ogólnej w Krakowie wskazują na znaczny wzrost przeżywalności chorych z rakiem żołądka (63). Wskaźnik 5-letnich przeżyć dla 4 575 badanych chorych w czasie całego okresu badań wynosił 20,4%. Wskaźnik ten wzrósł z 13,9% w okresie 1977-1990 do 25,6% w okresie 1991-2003. Przeżycia 5-letnie u chorych po zabiegach resekcyjnych, wykonanych u 3 026 pacjentów, wyniosły 28,8% i wzrosły w tych samych latach z 23,7% do 32,2% (64).

U znacznego odsetka pacjentów już w momencie diagnozy proces jest rozsiany i wykonanie radykalnego zabiegu jest niemożliwe. Dlatego całkowite 5-letnie przeżycia liczone dla całej grupy chorych na zaawansowanego raka żołądka nie przekraczają 5% (6,20,53,54). Pomimo zmniejszonej zapadalności na raka żołądka w ciągu ostatnich dziesięcioleci, nowotwór ten pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów (5,10,55).

Polska nadal należy do krajów o wysokiej zapadalności i umieralności z powodu raka żołądka (2).

1.3. Ocena stanu odżywienia

Ścisły związek pomiędzy niedożywieniem, a stanem klinicznym chorego był znany już w latach trzydziestych XX wieku, chociaż w tym czasie długo nie podejmowano z tego powodu żadnych działań interwencyjnych.

Już w 1936 r. Studley wykazał, że śmiertelność po resekcji żołądka u chorych z niedoborem masy ciała przekraczającym 20% była 10-krotnie wyższa w porównaniu z chorymi, u których niedobór nie przekraczał 20% (65).

Przeprowadzone w następnych latach kolejne badania, m.in. przez Weinsiera (66), Detsky'ego (67), Ginera (68), Daly'ego (69), Reilly'ego (70), również wykazały znacznie częstsze występowanie powikłań u chorych niedożywionych i tym samym potwierdziły odkrycie Studley'a.

Niedożywienie stanowi częsty problem u chorych leczonych w szpitalu, jest przyczyną zwiększonej chorobowości, śmiertelności oraz wzrostu kosztów leczenia. Mimo wielu podejmowanych działań utrzymuje się ono na niezmiennym poziomie od ponad 30 lat (71-74).

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań, 35-55% chorych przyjmowanych do leczenia szpitalnego ma cechy różnego stopnia niedożywienia energetyczno-białkowego, witaminowego, mineralnego. U większości z nich stan ten nasila się w trakcie hospitalizacji i jest silnie wyrażony u tych, u których niedożywienie stwierdzono już w momencie przyjęcia do szpitala (66,73,75,76).

Według danych European Nutrition for Health Alliance, do 45% chorych przyjmowanych do szpitali w Europie jest niedożywionych, a ich stan odżywienia ulega pogorszeniu podczas pierwszych 10-14 dni pobytu w szpitalu (77).

Pojawiły się również doniesienia naukowe z przeprowadzonych wieloośrodkowych badań m.in. w Brazylii (71,78), Argentynie (79), Niemczech (80), stwierdzające mniejszą częstość niedożywienia wśród chorych przyjmowanych do szpitala, odpowiednio 8%, 12%, 19%. Pomimo, iż częstość występowania niedożywienia wydaje się mieć tendencje malejące, to jednak pogarszanie się stanu odżywienia u chorych po przyjęciu do szpitala utrzymuje się nadal na tym samym poziomie (77,81-86). Stan ten potwierdzają m.in. wyniki badań przeprowadzonych przez Trawaresa i wsp. (87) z Uniwersytetu w Porto w Portugalii, którzy zbadali stopień pokrycia zapotrzebowania na energię, białko i podstawowe mikroskładniki odżywcze u 258 chorych w ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitali uniwersyteckich. Autorzy wykazali, iż pomimo że w badanej grupie było 89 osób niedożywionych i nie

stwierdzono przeciwwskazań do odżywiania drogą naturalną, to u większości chorych nie pokryto zapotrzebowania na podstawowe składniki odżywcze.

W zależności od głównego składnika niedoboru wyróżnia się trzy rodzaje niedożywienia: marasmus, kwashiorkor oraz typ mieszany (88-90).

W niedożywieniu określanym jako marasmus występuje niedobór białka somatycznego, czyli białek strukturalnych, głównie mięśni. Cechy szczególnie charakterystyczne w tym rodzaju niedożywienia, które zmieniają się, to zmniejszenie masy ciała oraz obniżenie parametrów antropometrycznych i immunologicznych. Stężenie albumin ulega obniżeniu dopiero w końcowych etapach niedożywienia, czyli w wyniszczeniu.

W niedożywieniu określanym mianem kwashiorkor obserwuje się zwykle małe zmiany w parametrach masy ciała. W badaniach laboratoryjnych dominujące znaczenie ma obniżenie stężenia albumin oraz prealbumin – białek o krótkim okresie półtrwania. Niezwykle ważnym elementem, decydującym często o przebiegu operacyjnym i rokowaniu u pacjentów jest fakt, że w wyniku tej formy niedożywienia szczególnie upośledzeniu ulega obrona immunologiczna.

Kolejną formą niedożywienia, która obserwowana jest w warunkach klinicznych szczególnie w przypadku chorych nowotworowych jest typ mieszany, gdzie obniżeniu ulega zarówno zawartość białka somatycznego-strukturalnego (w mięśniach czy w narządach jam ciała), jak i poziom w zakresie białek czynnościowych. W efekcie dochodzi do radykalnego zmniejszenia odporności na czynniki zakaźne. Typ mieszany występuje u ponad połowy chorych z niedożywieniem (88-90).

Ze względu na rozpowszechnienie niedożywienia, zróżnicowane jego formy oraz negatywny wpływ na wyniki leczenia, istotna jest identyfikacja pacjentów o złym stanie odżywienia lub osób, u których istnieje ryzyko wystąpienia niedożywienia.

Wszyscy pacjenci, u których stwierdzono zwiększone ryzyko związane ze stanem odżywienia, powinni być poddani ocenie żywieniowej. Celem tej oceny zgodnie ze standardem Polskiego Towarzystwa Żywnościowego i Dojelitowego (PTŻPiD) jest: „określenie aktualnego stanu żywieniowego chorego i jego zapotrzebowania na substancje odżywcze oraz podstawowych subiektywnych i obiektywnych wskaźników identyfikujących niedobory pokarmowe, ryzyko związane z zaburzeniami stanu odżywienia chorego oraz czynniki medyczne i psychosocjalne, które mogą wpływać na planowanie i stosowanie leczenia” (91).

Do identyfikacji chorych niedożywionych posłużyć mogą metody przesiewowej oceny stanu odżywienia proponowane przez Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego (91).

Badania przesiewowe polegają na ocenie czterech podstawowych czynników, do których należą: zmniejszenie masy ciała, zaburzenia w przyjmowaniu pokarmów, aktualny wskaźnik masa/wzrost oraz ciężkość choroby.

Przesiewową ocenę stanu odżywienia i jednocześnie wstępne wskazania do leczenia żywieniowego ułatwiają formularze, np. Nutritional Risk Screening – NRS 2002, na którym oparty jest kalkulator ryzyka wystąpienia niedożywienia lub Subiektywna Ocena Globalna (SGA, ang. Subjective Global Assessment) wg. Detsky'ego (83,85,90-92).

Test przesiewowy pomocny w identyfikacji chorych niedożywionych lub zagrożonych niedożywieniem zaproponował również zespół pod redakcją Thorsdottir, który został wykorzystany w badaniach przedstawionych w pracy. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że test ten umożliwia rozpoznanie niedożywienia z czułością wynoszącą 69% i swoistością 91%, dlatego zaleca się go do wykorzystania w celu wczesnej identyfikacji chorych (90,93).

Subiektywną ocenę stanu odżywienia przeprowadza się na podstawie wywiadu żywieniowego i badania klinicznego.

Obiektywna ocena stanu odżywienia opiera się na analizie wyników badań antropometrycznych i badań dodatkowych, do których należą: wiek, wzrost, aktualna masa ciała, morfologia krwi obwodowej, stężenie elektrolitów, mocznika, kreatyniny, glukozy, albumin, trójglicerydów i cholesterolu.

W niektórych uzasadnionych przypadkach stosuje się dodatkowo pomiary antropometryczne i laboratoryjne, jak: obwód mięśni ramienia, pomiar grubości fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym, testy skórne opóźnionej nadwrażliwości, stężenie transferyny i prealbumin, bilans azotowy, spoczynkowy wydatek energetyczny, współczynnik oddechowy, badanie składu ciała oraz badania bilansowe poszczególnych substancji odżywczych (85,91,94).

Badanie składu ciała (BC, ang. body composition) jest ważnym czynnikiem określającym stan odżywienia, odgrywa istotną rolę w ocenie zawartości tkanki tłuszczowej w stanach nieprawidłowego odżywienia (głodzenie, wyniszczenie, otyłość). Obecnie istnieje wiele metod oceny składu ciała. Na ogół w praktyce klinicznej stosuje się metodę antropometryczną. Nową techniką jest impedancja bioelektryczna (BIA, ang. bioelectrical impedance analysis), którą zastosowano w badaniach własnych.

Badacze naukowci, m.in. Kyle i wsp. (95), w poszukiwaniu taniej i prostej metody selekcji chorych zagrożonych niedożywieniem lub niedożywionych, zwrócili uwagę na opracowany w 1991 roku wskaźnik ryzyka związanego z niedożywieniem – NRI, (ang. Nutritional Risk Index), który okazał się czułym i swoistym sposobem identyfikacji chorych zagrożonych powikłaniami (96). Ponieważ wcześniejsze wyniki badań Kyle i wsp. przeprowadzone w Genewie i w Berlinie (97) wykazały ścisły związek pomiędzy NRI (wskazującym na ciężkie niedożywienie), a przedłużoną hospitalizacją, przeprowadzono kolejne badania korelacji pomiędzy NRI, a czasem pobytu w szpitalu u 1 380 chorych leczonych w szpitalach w Szwajcarii, Niemczech i Francji. Przeprowadzone po raz pierwszy na tak dużej populacji badania potwierdziły wcześniejsze obserwacje, dotyczące przedłużonego pobytu w szpitalu chorych, u których NRI wskazuje na średnie lub ciężkie niedożywienie (95).

Badania prowadzone w Wietnamie przez Phama i wsp. (98) z Department of Surgery, Can Tho University of Medicine and Pharmacy we współpracy ekspertów z Uniwersytetu w Maastricht również dowiodły o przydatności skali SGA w ocenie stanu odżywienia i prognozowaniu zagrożeń po leczeniu chirurgicznym.

Uwagę zwraca jednocześnie fakt, iż Rada Dyrektorów American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) w swoich opublikowanych wytycznych stwierdziła, że żadne badanie przesiewowe nie odznacza się zadowalającą trafnością w odniesieniu do wyników klinicznych. Dlatego, celem wykrycia stanu niedożywienia autorzy zalecają wykorzystanie łącznej oceny parametrów klinicznych oraz wyników badań biochemicznych, jak również stosowanie subiektywnej skali oceny całkowitej, klasyfikującej chorych w sposób subiektywny w oparciu o dane uzyskane z wywiadu chorobowego i badania przedmiotowego (85).

1.4. Znaczenie niedożywienia w chorobie nowotworowej

Niedożywienie jest stanem często spotykanym u chorych na nowotwory złośliwe. Częstość występowania tego stanu różni się w zależności od umiejscowienia guza, stopnia zaawansowania nowotworu, sposobu leczenia oraz metod użytych do rozpoznania niedożywienia u pacjentów. Jeżeli nowotwór złośliwy jest umiejscowiony w wyższym odcinku przewodu pokarmowego, niedożywienie rozwija się szybciej.

Najczęściej objawy szybko postępującego niedożywienia (powyżej 80% przypadków) stwierdza się w nowotworach złośliwych górnego odcinka przewodu pokarmowego, szczególnie w raku przełyku i żołądka (90,99).

W raku żołądka u 70-80% chorych występuje utrata masy ciała, u 20-50% pacjentów stwierdza się nudności, wymioty i brak łaknienia. Rozrastający się guz w okolicy wpustu objawia się dysfagią, w okolicy odźwiernika – zwracaniem pokarmów i wysoką niedrożnością. Naciekający śródściennie guz upośledza aktywność motoryczną żołądka, jest powodem dolegliwości bólowych, narastających po próbie spożycia posiłku. Zespół wymienionych objawów jest przyczyną postępującego wyniszczenia nowotworowego, które świadczy o dużym zaawansowaniu choroby nowotworowej (21,23,36,100).

Autorzy badań naukowych dowodzą, że niedożywienie w przypadku raka żołądka występuje u 60-80% chorych (23,90,99,101-109). Niedożywienie i zmniejszenie masy ciała u chorych na nowotwór złośliwy może być wynikiem ograniczenia przyjmowania pokarmu z powodu ogólnoustrojowych skutków choroby np.: braku apetytu, wzmożonego metabolizmu, nudności, wymiotów, jak również dolegliwości bólowych (21,23,36). Ponadto wzrost guza jest przyczyną miejscowego działania nowotworów, które powoduje wystąpienie objawów jak np. utrudnione połykanie, ból w trakcie połykania wczesne uczucie sytości. Występują także zaburzenia w drożności przełyku, wpustu, odźwiernika, upośledzenie trawienia i wchłaniania składników pokarmowych z powodu braku wolnego kwasu solnego i niedoborów hormonów (15, 21, 36,57,100). U większości chorych na zaawansowany nowotwór złośliwy dochodzi do zmniejszenia masy ciała, u niektórych chorych pojawia się jadłowstręt (anoreksja) i rozwija się wyniszczenie zwane kacheksją nowotworową lub nowotworowym zespołem anorektyczno-kachektycznym, polegającym na niezależnej od woli utracie masy ciała. Kacheksja w przebiegu choroby nowotworowej stanowi wieloczynnikowy zespół uwarunkowany rozrostem nowotworu, odpowiedzią organizmu na stan chorobowy oraz skutkami podejmowanego leczenia.

W przebiegu kacheksji stwierdza się zaburzenia metabolizmu, zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała, upośledzenie układu odpornościowego (15, 20-23,110,111).

Zaburzenia metabolizmu towarzyszące niedożywieniu w chorobie nowotworowej związane są ze wzrostem zapotrzebowania energetycznego, prawdopodobnie z powodu wzrostu guza. W wyniku tego zjawiska dochodzi do zaburzeń gospodarki węglowodanowej pod postacią nasilenia glikogenolizy, glukoneogenezy, nietolerancji glukozy oraz oporności tkanek na insulinę objawiającej się hiperglikemią. Występuje lipoliza i wzrost stężenia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych we krwi, proteoliza i zwiększenie obrotu białkowego ze zmniejszeniem syntezy białek. Dużą rolę w długookresowych zmianach reakcji metabolicznych odgrywają cytokiny, w tym czynnik martwicy nowotworu- α , (TNF- α , ang. Tumor Necrosis Factor- α ,) oraz interleukiny (IL-1 i IL-6), które w połączeniu z głodzeniem przedoperacyjnym często prowadzą do ujemnego bilansu azotowego. Rozmiary tych zaburzeń są adekwatne do czasu trwania oraz postępu choroby nowotworowej, rozrostu guza i obecności przerzutów do narządów (112-115).

Niedożywienie wiąże się ze zmianą składu biochemicznego organizmu, rozpadem tkanek oraz upośledzeniem czynności narządów, co prowadzi do zaburzeń ze strony układu odpornościowego (116-118).

Do następstw pierwotnych niedożywienia zalicza się: zmniejszenie masy ciała, osłabienie siły mięśniowej i sprawności psychomotorycznej, niedokrwistość niedobarwliwą, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, upośledzenie odporności, zmniejszenie stężenia białek w surowicy, osłabienie perystaltyki jelitowej, co wraz ze zmniejszeniem masy jelita i atrofią błony śluzowej prowadzi do zaburzenia trawienia i wchłaniania oraz kolonizacji jelita cienkiego szczepami bakteryjnymi. Ponadto dochodzi do zaburzeń ze strony układu krążenia, oddechowego i moczowego (89,90,100).

Niedożywienie prowadzi również do następstw wtórnych, jak wzrost częstości zakażenia czy zaburzeń w gojeniu się ran. Istnieją również wiarygodne dowody na to, że niedożywienie stanowi niezależny czynnik ryzyka zwiększonej chorobowości, dłuższego pobytu w szpitalu, częstszych ponownych hospitalizacji, wydłużonego czasu zdrowienia, większych kosztów hospitalizacji oraz zwiększonej umieralności (73,110,111,113,114).

W licznych badaniach naukowych udowodniono, iż po zabiegach operacyjnych zwiększa się ilość powikłań pooperacyjnych, zarówno miejscowych, np. opóźnione lub powikłane gojenie się ran, przeciek w zespoleniu, jak i ogólnych, np. występowanie niewydolności wielonarządowej, częstość powikłań infekcyjnych (67,119-126).

1.5. Odpowiedź immunologiczna organizmu na uraz operacyjny

Wyniki badań naukowych zwracają coraz większą uwagę na zaburzenia odporności występujące we wczesnym okresie pooperacyjnym. Zależą one przede wszystkim od wielkości urazu operacyjnego. U większości chorych chirurgicznych zaburzenia odporności korelują z częstością występowania powikłań pooperacyjnych. Uważa się, że są one dodatkowym czynnikiem, stanowiącym podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań przedłużających czas leczenia, a u części pacjentów prowadzą nawet do zgonu.

Zaburzenia mechanizmów obronnych, które towarzyszą zabiegowi chirurgicznemu zostały wykazane w trakcie wielu badań. U pacjentów po operacji zlokalizowanej w jamie brzusznej obserwowano znaczny spadek aktywności granulocytów, który korelował ze stopniem ciężkości zabiegu. Obserwowano również osłabienie chemotaksji neutrofilów, metabolizmu tlenowego i ich zdolności bakteriobójczej. W wielu wypadkach występowanie silnego obniżenia fagocytozy towarzyszyło wystąpieniu zakażeń pooperacyjnych. U pacjentów po zabiegu chirurgicznym zaobserwowano zwiększoną podatność na zakażenia bakteryjne, będące następstwem zaburzeń odpowiedzi typu komórkowego i humoralnego (127,128). Spadek ilości limfocytów CD4+ i CD8+, zaobserwowany już w pierwszych dniach po operacji, świadczy o większym osłabieniu odpowiedzi komórkowej od humoralnej (129).

Bardzo ważną rolę w mechanizmach odpowiedzi immunologicznej odgrywają cytokiny, określane także mianem lokalnych hormonów układu odpornościowego(129). Substancje te są wytwarzane przez podstawowe komórki odpornościowe, jak makrofagi, granulocyty i limfocyty, ale także przez inne komórki odpornościowe i parenchymalne (np. śródbłónki, adipocyty, keratocyty, osteoblasty, fibroblasty, płytki krwi, komórki tuczne) w miejscu rozwoju zakażenia lub wystąpienia uszkodzenia urazowego. Cytokiny są cząsteczkami białkowymi wpływającymi na wzrost, proliferację i pobudzenie komórek biorących udział w odpowiedzi odpornościowej oraz komórek hemopoetycznych. Są również mediatorami reakcji zapalnych oraz immunologicznych, regulują proliferację i różnicowanie się komórek, mogą wybiórczo pobudzać odpowiedź komórkową lub humoralną. Oddziałują na różne komórki, najczęściej miejscowo, gdzie osiągają relatywnie duże stężenie, co ułatwia ich kontakt z receptorami, uaktywniając szlaki przekazywania sygnału (129-131).

Cytokiny wpływają nie tylko na leukocyty, ale także na inne komórki organizmu, stymulując powstawanie gorączki, regulując morfogenezę komórek i tkanek czy też biorąc

udział w procesach patologicznych, działając cytotoksycznie. W stanie zdrowia cytokiny pozostają w pewnej równowadze, natomiast w stanie obciążenia organizmu (np. choroba nowotworowa, niedożywienie, uraz operacyjny) wytwarza się stan przewagi jednej z grup nad inną, dążąc po pewnym czasie do normalizacji (129-132).

Ze względu na podział oparty na funkcji danej grupy cytokin, czemu towarzyszy często także istnienie znacznych podobieństw strukturalnych, wyróżnia się interleukiny, które są cytokinami, umożliwiającymi komunikację leukocytów ze sobą, pozwalając na wpływ jednych populacji leukocytów na inne, a więc pełnią rolę mediatorów w reakcjach zapalnych i immunologicznych. Badania nad cytokinami rozwijają się bardzo dynamicznie i coraz częściej uzyskiwane są istotne informacje dotyczące zarówno nowych, jak i poznanych uprzednio cytokin (130-132).

W pracach naukowych na temat nowotworów przewodu pokarmowego z towarzyszącym niedożywieniem, często kacheksją nowotworową oraz po urazie operacyjnym, podkreśla się rolę przede wszystkim $\text{TNF-}\alpha$. Duże znaczenie mają także interleukina 6 (IL-6), interleukina 10 (IL-10), interleukina 12 (IL-12) oraz niedawno odkryta interleukina 18 (IL-18).

Interleukina 6 charakteryzuje się działaniem wielokierunkowym. Jest wytwarzana przede wszystkim przez monocyty, makrofagi, a także: fibroblasty, komórki śródbłónka, limfocyty T i B, keratynocyty i chondrocyty. Głównymi czynnikami indukującymi jej wytwarzanie są IL-1, a także interferony, $\text{TNF-}\alpha$, lipopolisacharydy (LPS) i wirusy. Należy zaznaczyć, że IL-6 hamuje zwrotnie wydzielanie $\text{TNF-}\alpha$, oraz IL-1. Jest cytokiną o działaniu prozapalnym, jak i przeciwzapalnym. Wykazano, że podając IL-6 można zmniejszyć śmiertelność we wstrząsie septycznym. IL-6 pobudza syntezę białek ostrej fazy, pobudza komórki szpiku kostnego, stymulując wytwarzanie płytek krwi, podtrzymuje przeżycie neuronów, reguluje metabolizm i stymuluje resorpcję kości. W oddziaływaniu na limfocyty B jest czynnikiem stymulującym końcowe różnicowanie w kierunku komórek uwalniających immunoglobuliny różnych klas, wspomaga różnicowanie limfocytów T w limfocyty T-cytotoksyczne. Bierze również udział w różnicowaniu i aktywacji naturalnych komórek cytotoksycznych komórek (NK, ang. natural killers), jest jednym z czynników podwyższających temperaturę ciała. Interleukina 6 może również odgrywać rolę w etiopatogenezie niektórych chorób, indukuje proliferację mezangium w kłębuszkowym zapaleniu nerek, jej podwyższony poziom jest obserwowany w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ponadto IL-6 jest głównym stymulatorem produkcji białek ostrej fazy – reakcji

zapalnej, jako odpowiedź na uraz czy infekcję. Odgrywa również istotną rolę w utracie masy mięśniowej i, co za tym idzie, rozwoju kacheksji nowotworowej (129,130,133).

Interleukina 10 wytwarzana jest głównie przez pobudzone limfocyty T, szczególnie Th2, ale także limfocyty B, monocyty, makrofagi i keratynocyty. Spełnia ona wiele funkcji, które w efekcie hamują odpowiedź immunologiczną typu komórkowego i odpowiedź zapalną. IL-10 działa hamująco na: wytwarzanie cytokin przez limfocyty Th1 i Th2, proliferację limfocytów Th1 pobudzonych przez antygen, wytwarzanie cytokin przez monocyty i makrofagi, a także reaktywnych związków tlenowych i tlenku azotu. Hamuje również ekspresję cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC, ang. major histocompatibility complex) klasy II na monocytach, co zmniejsza zdolność tych komórek do prezentacji antygenów. Pobudza wzrost i różnicowanie aktywowanych limfocytów B, T-cytotoksycznych oraz aktywuje komórki NK (129,130).

Interleukina 12 jest wydzielana przez niektóre komórki prezentujące antygen (Antigen Presenting Cells), makrofagi i komórki dendrytyczne. IL-12 stymuluje proliferację, aktywację i cytotoksyczność limfocytów T, komórek NK oraz wytwarzanie przez te komórki interferonu gamma (IFN- γ) i TNF- α . Indukuje powstawanie limfocytów Th1 (z komórek Th0) oraz wzmacnia ich aktywność i proliferację, jak również pobudza wydzielanie niektórych podklas przeciwciał (immunoglobulin-Ig) klasy IgG, hamuje wydzielanie IgE. Wytwarzanie IL-12 pobudzają przede wszystkim składniki ścian komórkowych bakterii i bezpośredni kontakt limfocytów Th1 z komórkami prezentującymi antygen. Wykazuje działanie antyangiogenne poprzez uwalnianie IFN- γ i TNF- α .

IL-12 jest cytokiną o silnych właściwościach przeciwnowotworowych, które przejawiają się poprzez działanie antyangiogenne, stymulację cytotoksyczności limfocytów T i komórek NK, aktywację makrofagów i innych komórek żernych (129,130).

Interleukina 18 funkcjonalnie jest pod wieloma względami podobna do IL-12. Komórki wytwarzające IL-18 to przede wszystkim makrofagi, ale również keratynocyty, komórki nabłonkowe i osteoblasty. Interleukina 18 działa przede wszystkim na różne populacje limfocytów T i komórki NK: indukuje wytwarzanie IFN- γ jeszcze silniej niż IL-12 i IL-2, wzmacnia cytotoksyczność limfocytów T CD8+, komórek NK i limfocytów CD4+ wspomagających odpowiedź typu komórkowego.

Interleukina ta może być uwalniana z komórek ulegających apoptozie (często jako efekt zakażenia komórki wirusem lub wynik działania toksyn bakteryjnych) i jest jednym z pierwszych sygnałów dla komórek układu odpornościowego o rozpoczynającej się infekcji. Ze względu na właściwości biologiczne IL-18 znalazła zastosowanie w eksperymentalnych modelach leczenia nowotworów (129,130,134-137).

Istotną funkcję w ocenie czynności układu immunologicznego pełni również kachektyka, czyli czynnik martwicy nowotworu (TNF- α), który jest polipeptydem o wielokierunkowym działaniu. Reguluje proliferację, aktywację i różnicowanie, a także apoptozę wielu komórek. Jego nieaktywny prekursor pojawia się jako białko transbłonowe, skąd jest uwalniane, tworząc aktywny TNF- α . Wytwarzany jest przede wszystkim przez makrofagi i monocyty. Najsilniejszym bodźcem do wytwarzania TNF- α przez makrofagi są lipopolisacharydy ścian bakteryjnych, czyli endotoksyny, które wzmagają tę produkcję zarówno na poziomie transkrypcji, jak i translacji. To właśnie lipopolisacharydy są odpowiedzialne za wzmożone wytwarzanie TNF- α w zakażeniach bakteryjnych, co w ostrych stanach może prowadzić do wstrząsu septycznego, niewydolności wielu narządów i śmierci, a w stanach przewlekłych do kacheksji, czyli wyniszczenia (129).

TNF- α jest jedną z głównych cytokin odpowiedzi zapalnej i immunologicznej. Wraz z innymi cytokinami, np. IL-6, może wzmacniać proliferację i różnicowanie limfocytów B, a także wraz z IL-2 również cytotoksyczność komórek NK oraz powstanie komórek cytotoksycznych aktywowanych limfokiną (LAK, ang. lymphokine activated killer) i limfocytów T-cytotoksycznych. Wzmaga cytotoksyczność monocytów i makrofagów, jak również eozynofili w stosunku do pierwotniaków. Aktywuje neutrofile, zwiększając ich właściwości fagocytarne i przyspiesza ich uwalnianie ze szpiku, stymuluje wytwarzanie (przez neutrofile) reaktywnych związków tlenowych i wzmacnia ich właściwości bakteriobójcze i cytotoksyczne (129-131).

Ważna jest przeciwnowotworowa aktywność TNF- α , wynikająca z bezpośredniego oddziaływania na komórki nowotworowe i indukowania zmian w naczyniach krwionośnych nowotworu oraz pobudzenia odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej (129,130).

U chorych na nowotwory złośliwe udokumentowano zjawisko postępującego upośledzenia układu odpornościowego. Obserwowane zmiany dotyczą odpowiedzi komórkowej i obejmują zarówno jej swoiste, jak i nieswoiste mechanizmy. Komórki odpornościowe, izolowane z mikrośrodowiska guzów nowotworowych, charakteryzują się

często obniżoną cytotoksycznością w stosunku do autologicznych komórek guza, upośledzeniem funkcji cytolitycznych, obniżoną zdolnością do odpowiedzi proliferacyjnej. Upośledzenie odporności komórkowej może zaburzać normalizację pooperacyjnej limfocytopenii, występującej między 8 a 14 dniem po stresie operacyjnym (138-140).

Romano i wsp. (141) badali wpływ radykalnego zabiegu operacyjnego u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka na odporność komórkową, oceniając liczbę limfocytów i ich frakcji (CD4, CD8). Wyniki wykazały, że przed leczeniem do upośledzenia odporności komórkowej dochodzi u 41% chorych, a po 14 dniach po operacji występuje ono już w 67% przypadków.

W wyniku urazu (w tym operacyjnego) dochodzi do destrukcji tkanek i komórek, co prowadzi do nagłego pojawienia się dużej ilości własnych antygenów cytoplazmatycznych w krwioobiegu oraz przerwania barier ochronnych i pojawienia się licznych antygenów obcych w ustroju. Komponenty te mają działanie lokalne i generują globalną odpowiedź ustroju o charakterze obronno-adaptacyjnym. Działanie to polega na odseparowaniu miejsca urazu, zgromadzeniu licznych, wyspecjalizowanych populacji komórek i zapewnieniu im substancji odżywczych (142).

W procesie generowania odpowiedzi na uraz biorą udział hormony (kortykosterydy, katecholaminy, hormony tarczycy itp.), dzięki którym dochodzi do zmiany metabolizmu ustroju i przesunięć elektrolitowych. W odpowiedzi na uraz istotną rolę odgrywają również chemoprzekazniki, do których należą: interleukiny, chemokiny, leukotrieny i inne związki chemiczne uwalniane do krwi (142,143).

Rozległe urazy, powstające w czasie zabiegu operacyjnego, wywołują zazwyczaj odpowiedź organizmu o charakterze uogólnionym, określaną jako „zespół uogólnionej reakcji zapalnej” (SIRS, ang. systemic inflammatory response syndrome) (144,145).

W pierwszej fazie odpowiedzi na uraz dużą rolę odgrywają mediatory zapalenia, uwalniane przez śródbłonek uszkodzonych naczyń, komórki fagocytyjące i limfocyty.

Szczególne znaczenie mają cytokiny prozapalne (np. $\text{TNF-}\alpha$, IL-1b , $\text{IFN-}\gamma$), aminy biogenne (histamina, serotonina), eikozanoidy (prostaglandyny, tromboksany, leukotrieny), a także inne mediatory zapalenia, m. in. takie jak: tlenek azotu (NO), wolne rodniki tlenowe oraz białka ostrej fazy (146-150).

Uwolnione cytokiny stymulują i kontrolują przebieg reakcji zapalnej. Pod ich wpływem dochodzi do zwiększonej ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach

śródbłonka naczyń oraz na powierzchni leukocytów, co z kolei sprzyja napływowi komórek układu odpornościowego do ogniska zapalenia (151). Pod kontrolą cytokin przebiegają także procesy krzepnięcia i fibrynolizy, dzięki którym następuje odseparowanie miejsca urazu i ograniczenie zakresu reakcji zapalnej (152-154).

Aktywacji układu odpornościowego towarzyszy pobudzenie odpowiedzi neurohormonalnej (147,152). W krótkim czasie po wystąpieniu urazu zmianie ulega metabolizm ustroju i dochodzi do przesunięć wodno-elektrolitowych (145). Reakcja neurohormonalna modyfikuje przebieg odpowiedzi zapalnej, wpływając zarówno stymulująco, jak i hamująco.

Immunostymulująco oddziałuje wydzielany przez przysadkę hormon wzrostu i prolaktyna oraz czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF, ang. macrophage migration inhibitory factor), który uwalniany jest przez biorące udział w reakcji zapalnej limfocyty T. Natomiast uwalniane przez nadnercza glikokortykosteroidy działają immunosupresyjnie przez zmniejszenie sekrecji cytokin prozapalnych, przy jednoczesnym zwiększeniu syntezy cytokin przeciwzapalnych, a także przez ograniczenie migracji komórek do miejsca zapalenia oraz poprzez indukcję apoptozy limfocytów (155-160).

Podobnie immunosupresyjnie działają uwalniane w następstwie stresu katecholaminy, w wyniku czego w krótkim czasie od wystąpienia urazu, rozwijającej się reakcji zapalnej towarzyszą symptomy osłabienia odporności (152,161,162).

Ogół zmian mających charakter immunosupresyjny, które są obserwowane podczas rozwoju i na skutek zapalenia, określany jest jako „kompensacyjny zespół odpowiedzi przeciwzapalnej” (CARS, ang. compensatory-antiinflammatory response syndrome), którego istotą jest kontrola stopnia nasilenia reakcji zapalnych i przywrócenie stanu homeostazy organizmu.

Powrót chorego do zdrowia po przebytych urazie zależy od właściwego bilansu pomiędzy odpowiedzią pro- (SIRS) i przeciwzapalną (CARS).

Zarówno krytycznie nadmierna, nieskompensowana odpowiedź zapalna organizmu, jak i brak kontroli stopnia nasilenia odpowiedzi przeciwzapalnej, mogą w konsekwencji prowadzić do wystąpienia zespołu niewydolności wielonarządowej (MOF, ang. multiple organ failure)), a w niektórych przypadkach nawet do śmierci chorego (144,145,148).

Stan immunosupresji pourazowej dotyczy wielu aspektów odpowiedzi immunologicznej, zarówno nieswoistej jak i swoistej. Zmiany w funkcjonowaniu układu immunologicznego najbardziej nasilają się w pierwszych 3-7 dniach po urazie.

W mechanizmie zaburzeń odporności związanych z przebytym urazem główną rolę w odpowiedzi komórkowej odgrywają limfocyty, które określa się limfocytami T $\alpha\beta$. Komórki te rozpoznają antygen za pomocą receptora antygenowego limfocytów T (TCR, ang. T-cell receptor) zbudowanego z łańcuchów α i β . W obrębie limfocytów T $\alpha\beta$ CD4+, zwanych również komórkami T pomocniczymi (Th) w odpowiedzi immunologicznej biorą udział dwie populacje komórek: limfocyty pomocnicze typu pierwszego Th1 oraz limfocyty pomocnicze typu drugiego Th2. Limfocyty Th1 odgrywają podstawową rolę w jednym z typów odpowiedzi komórkowej (np. reakcja nadwrażliwości typu późnego). Z kolei limfocyty Th2 są niezbędne do pełnej aktywacji limfocytów B w przebiegu odpowiedzi humoralnej. Jednocześnie cytokiny uwalniane przez obie populacje komórek Th1 i Th2 oddziałują na siebie antagonistycznie, co stanowi jeden z mechanizmów regulacji odpowiedzi immunologicznej (163,164).

Zgodnie z patomechanizmem wpływu urazu na odporność, pierwsza faza odpowiedzi organizmu, mająca charakter prozapalny w przypadku urazów ciężkich, może prowadzić do rozwoju reakcji SIRS, jest związana z rozwojem odpowiedzi typu Th1, tj. z pobudzeniem odpowiedzi komórkowej (165,166). Z kolei rozwijająca się w okresie od kilku godzin do kilku dni po wystąpieniu urazu odpowiedź przeciwzapalna, która w przypadku ogólnoustrojowej reakcji na uraz określana jest jako CARS, jest związana z zahamowaniem odpowiedzi komórkowej (Th1) oraz przesunięciem równowagi w kierunku odpowiedzi humoralnej (Th2) z jednoczesną sekrecją cytokin przeciwzapalnych (164).

Mechanizm zmiany profilu uwalnianych przez komórki TH cytokin pod wpływem urazu nadal nie jest w pełni wyjaśniony. Wyniki badań sugerują, że istotne znaczenie w tym zjawisku odgrywa stymulacja syntezy IL-10 oraz supresja wytwarzania IL-12 (164,167).

Istotne znaczenie w procesie pourazowego zahamowania odpowiedzi komórkowej odgrywają także limfocyty T $\alpha\beta$ CD8+, w których można wyróżnić limfocyty T-cytotoksyczne (Tc), zaangażowane w odpowiedź komórkową powstającą m.in. w zakażeniach wirusowych oraz limfocyty T-supresyjne (Ts), mające zdolność do negatywnej regulacji odpowiedzi immunologicznej (163,164).

Na zakres i charakter odpowiedzi immunologicznej ustroju na uraz wpływają nie tylko zmiany funkcjonalne komórek układu odpornościowego, ale także ich właściwa dystrybucja w obrębie tkanek i narządów organizmu. Istotną rolę w migracji limfocytów między narządami chłonnymi, a krwią odgrywają cząsteczki adhezyjne i receptory chemokin,

znajdujące się na powierzchni limfocytów oraz odpowiadające im molekuly na powierzchni komórek śródbłonna naczyń (145,163).

Wpływ urazu operacyjnego na odporność ustroju nadal pozostaje mało poznany. Nie ma pewności, czy zmiany obserwowane w poszczególnych parametrach są bezpośrednim efektem traumatyzacji, czy też reakcją ustroju na naruszenie jego integracji.

Wyjaśnienie zaburzeń odporności współistniejących z urazem chirurgicznym może mieć ogromne znaczenie kliniczne, gdyż pozwoliłoby na kontrolowanie wpływu operacji na odporność oraz podjęcie skutecznych działań leczniczych.

Aktywacja nieswoistych i swoistych mechanizmów obronnych odbywa się za pośrednictwem złożonego systemu cytokin, które indukują się nawzajem, modulują swoiste receptory komórkowe. Ich powiązania można też przedstawić w postaci kaskady, w której spełniają rolę inicjującą, nasilającą zapalenie oraz przeciwzapalną, mającą za zadanie ograniczyć odpowiedź prozapalną.

Czynnik martwicy nowotworów jest wczesnym i jednym z najsilniejszych elementów kaskady cytokinowej, pojawiających się w odpowiedzi zapalnej. W pierwszych dniach po urazie operacyjnym poziom $\text{TNF-}\alpha$ wzrasta, a jego stabilizacja następuje w około trzecim dniu po operacji (131,168,169).

Interleukina 1 wykazuje duże podobieństwo działania ogólnoustrojowego do $\text{TNF-}\alpha$. Dla obu czynników charakterystyczne jest synergiczne działanie w odpowiedzi zapalnej (170,171).

Prozapalna interleukina 12 stymuluje m.in. produkcję $\text{TNF-}\alpha$ przez limfocyty T i komórki NK (163,170).

Inne mediatory, uwalniane jako kontynuacja kaskady cytokin prozapalnych, to: interleukina 2, interleukina 8 (145,170).

Interleukina 6 uważana jest za miernik nasilenia urazu. Jej własności modulujące odpowiedź immunologiczną mają cechy zarówno pro-, jak i przeciwzapalne. Stężenie IL-6 zwiększa się w przypadku zakażeń bakteryjnych, natomiast w SIRS wykazuje pozytywną korelację z ciężkością stanu chorego (131,163,170).

Mediatory przeciwzapalne są indukowane przez cytokiny prozapalne podczas aktywnego procesu zapalnego. Ich uwalnianie stanowi fizjologiczny mechanizm regulujący rozmiary zapalenia. W warunkach patologicznych aktywność cytokin przeciwzapalnych,

może być niewystarczająca albo nadmierna, co z kolei prowadzić może do rozwoju pourazowej immunosupresji (131,163,170).

Do cytokin przeciwzapalnych zalicza się między innymi: interleukinę 4 (IL-4) oraz interleukinę 10 (IL-10), których poziom wzrasta nieco później, po kilku dobach, jako reakcja odpowiedzi na cytokiny prozapalne (145,163,170,172).

W procesie leczenia wiele substancji, zastosowanych jako leki, może wpływać na nasilenie odpowiedzi zapalnej, co w konsekwencji może wiązać się z przebiegiem klinicznym chorych, szczególnie w okresie pooperacyjnym.

1.6. Leczenie żywieniowe

Leczenie żywieniowe stało się w ostatnich latach jednym z podstawowych elementów postępowania terapeutycznego.

Standard Polskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego określa, że leczenie żywieniowe jest „integralną częścią terapii, prowadzoną w celu poprawy lub utrzymania stanu odżywienia albo (i) prawidłowego rozwoju, poprawy rokowania i przyspieszenia wyleczenia i (lub) w celu umożliwienia stosowania innych metod leczenia” (91).

Obecnie stosuje się dwa modele leczenia żywieniowego: całkowite żywienie pozajelitowe – CŻP (TPN, ang. total parenteral nutrition) i żywienie dojelitowe – ŻD (EN, ang. enteral nutrition). Dostarczają one wszystkich składników koniecznych do prawidłowego funkcjonowania organizmu, tj. aminokwasów, emulsji tłuszczowych, węglowodanów, witamin, mikroelementów i pierwiastków śladowych oraz elektrolitów drogą żył obwodowych i centralnych lub dojelitowo.

Główną zaletą żywienia pozajelitowego jest bezpośrednie dostarczenie choremu dostatecznych ilości energii i białka nie wymagające czynnego przewodu pokarmowego dla utrzymania lub poprawy stanu odżywienia chorego i zahamowania katabolizmu (173-175).

Jednak w żywieniu pozajelitowym, w porównaniu z żywieniem dojelitowym, brak podaży składników odżywczych do światła jelita prowadzi do zaniku błony śluzowej jelita,

a przez to do zaburzenia wchłaniania oraz utraty przez jelito funkcji bariery. Zwiększa to ryzyko wystąpienia jelitowo-pochodnego, uogólnionego zakażenia na drodze translokacji patogennych drobnoustrojów (176-180).

W latach 90-tych XX wieku doszło do zmiany preferowanego sposobu żywienia chorych z pozajelitowego na żywienie dojelitowe. Racjonalne przesłanki uzasadniające zmianę sposobu żywienia wynikają z tego, że żywienie dojelitowe jest bardziej fizjologiczne, tańsze i wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań (181-183).

Idea dojelitowego żywienia chorych bezpośrednio po operacjach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej, podobnie jak TPN, również nie jest nowa.

Powszechnie uważa się, że prekursorem żywienia dojelitowego w okresie okołoperacyjnym był Anderson (184,185), który w 1918 roku w bezpośrednim okresie po wykonaniu gastroenterostomii zastosował u chorych żywienie mieszaniną peptonizowanego mleka, alkoholu i cukru przez zgłębnik wprowadzony śródoperacyjnie przez nos do jelita cienkiego, poniżej zespolenia.

Znaczącym odkryciem było opracowanie przez Rose'a (186) w 1949 roku składu aminokwasowego diety przemysłowej, które przyczyniło się do produkcji zbilansowanych diet przemysłowych, zawierających niezbędne składniki odżywcze.

Praca nad dietami elementarnymi Greensteina i wsp. (187), Winitza i wsp. (188) oraz wytworzenie cienkich zgłębników z poliuretanu lub silikonu, jak również skonstruowanie pomp dozujących, przyczyniło się do szerszego zastosowania żywienia dojelitowego w okresie okołoperacyjnym.

W ostatnich trzech dekadach został dokonany znaczący postęp w rodzajach preparatów odżywczych oraz w technikach enteralnego i parenteralnego żywienia chorych. Pomimo szerokiego stosowania tego rodzaju żywienia w okresie okołoperacyjnym w wielu przypadkach pozostaje ono wciąż kontrowersyjne. Dlatego światowe ośrodki naukowe dokonują badań weryfikujących skuteczność leczenia żywieniowego.

Większość badań koncentrowało się początkowo wokół całkowitego żywienia pozajelitowego.

Badania przeprowadzone w latach siedemdziesiątych XX wieku przez Holtera (189, 190), Heatley'a, (191) Simmsa, (192) Mullera (193) wykazały pozytywny wpływ całkowitego żywienia pozajelitowego na pacjentów niedożywionych z nowotworem złośliwym.

W późniejszych badaniach przeprowadzonych przez Bozzetti'ego i wsp. (194), dotyczących głównie ciężko niedożywionych chorych na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego, wykazano zmniejszenie częstości powikłań zakaźnych i innych.

Z przeprowadzonej metaanalizy obejmującej 27 badań z randomizacją oraz w oparciu o 210 publikacji zamieszczonych w Medline w latach 1980-1998 wynika, że TPN nie prowadzi do statystycznie znaczącego zmniejszenia częstości powikłań i śmiertelności u chorych leczonych operacyjnie. Analiza najnowszych badań cechujących się lepszą jakością metodologiczną wykazała mniejsze korzyści z TPN, niż to wynikało z wcześniejszych badań. Jedynie w grupie chorych niedożywionych zauważono tendencję do zmniejszania częstości powikłań (180).

Każda metoda żywienia wiąże się z określonymi powikłaniami. Żywienie pozajelitowe, w porównaniu z żywieniem dojelitowym jest związane z większym odsetkiem powikłań wynikającym z inwazyjnego sposobu podawania mieszaniny odżywczej, jak również odcewnikowych zakażeń krwi. Według badań amerykańskich, rocznie występuje 200 000-400 000 epizodów bakteriemii odcewnikowej i aż 15-25% spośród chorych mających to powikłanie umiera z tego powodu (195-197,198).

Żywienie dojelitowe przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub nosowo-jelitowy zdobywa coraz więcej zwolenników w praktyce klinicznej.

Metoda żywienia dojelitowego wpływa korzystnie na czynność narządów, zwłaszcza przewodu pokarmowego. Jak wykazały wcześniejsze badania naukowe w latach osiemdziesiątych odżywianie błony śluzowej dolnego odcinka jelita odbywa się głównie od strony światła i ma decydujące znaczenie dla utrzymania struktury i czynności fizjologicznej jelita. Zatem składniki odżywcze dostarczane dojelitowo są lepiej wykorzystywane niż podawane pozajelitowo. Żywienie dojelitowe w przeciwieństwie do pozajelitowego może ponadto: zapobiegać zanikowi błony śluzowej przewodu pokarmowego, osłabiać odpowiedź stresową na uraz, utrzymywać wydolność układu immunologicznego i wpływać na zachowanie fizjologicznej flory jelitowej (176-179,198).

Żywienie drogą dojelitową jest zatem bardziej fizjologiczne i wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań, przy czym występuje jednak większe ryzyko powikłań w postaci nieszczelności zespolenia i zachłystowego zapalenia płuc (199).

Metaanaliza przeprowadzona przez Moore'a i wsp. (200) na początku lat 90-tych, w której porównano skuteczność wczesnego żywienia dojelitowego i pozajelitowego u obciążonych chorych dużym ryzykiem operacyjnym, wykazała dużą skuteczność

i zmniejszenie odsetka powikłań septycznych u chorych żywionych dojelitowo we wczesnym okresie pooperacyjnym w stosunku do chorych, u których zastosowano TPN.

Sarr (201) również wykazał korzystny wpływ żywienia dojelitowego w badaniach obejmujących 500 chorych, u których wdrożono żywienie poprzez jejunostomię.

Inni autorzy natomiast m.in. Hestin i wsp. (202) nie zaobserwowali różnic w zakresie czasu hospitalizacji, powikłań i śmiertelności pooperacyjnej wśród chorych żywionych tą samą drogą w stosunku do chorych, u których podawano płyny dożylnie. Walters i wsp. (203) w swoich badaniach wykazali, że wczesne pooperacyjne żywienie dojelitowe upośledza wentylację płuc. Schneider i wsp. (204) stwierdzili występowanie zaburzeń równowagi pomiędzy bakteriami tlenowymi a beztlenowymi, co może wyjaśniać występowanie biegunek u chorych żywionych dojelitowo.

Jednak kolejne badania przeprowadzone przez Levisa i wsp. (205) u pacjentów po rozległych operacjach jamy brzusznej, stwierdzają zmniejszenie śmiertelności, nieszczelności zespołów oraz liczby powikłań infekcyjnych w grupie chorych żywionych dojelitowo.

Braga i wsp. (206), na podstawie wyników z własnych doświadczeń w stosowaniu żywienia dojelitowego u 650 pacjentów po operacjach układu pokarmowego wykazują, że żywienie dojelitowe przynosi efekty, jest bezpieczne i powinno być rozważane na pierwszym miejscu w przypadku chorych niedożywionych.

Inni autorzy również potwierdzają, że żywienie dojelitowe jest skuteczne w przypadku znacznie niedożywionych chorych na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego (207,208) i wiąże się z mniejszą liczbą powikłań, krótszym czasem hospitalizacji pooperacyjnej (209-211) oraz mniejszymi kosztami w porównaniu z TPN (212).

Najnowsze badania przeprowadzone przez Fearona i wsp. (213) wykazały, że wdrożenie programów szybkiego powrotu do zdrowia osób operowanych (ERAS, ang. *enhanced recovery after surgery*), polegających m.in. na zastosowaniu odpowiedniego żywienia w okresie przed i pooperacyjnym, powoduje ograniczenie reakcji stresowych związanych z zabiegiem chirurgicznym. Może również zminimalizować nasilenie reakcji katabolicznych, zwiększyć aktywność reakcji anabolicznych oraz pozwala na znacznie szybszy powrót do zdrowia, nawet w przypadku chorych poddanych rozległym zabiegom operacyjnym.

1.6.1. Żywienie immunomodulujące

Oprócz badań oceniających korzyści wynikające z wyboru odpowiedniej drogi podawania pokarmów, prowadzone są również badania dotyczące składu stosowanych diet. Przez wiele lat uważano, że podstawowym celem leczenia żywieniowego jest zapewnienie odpowiedniej do potrzeb podaży składników odżywczych chorym, którzy nie mogą odżywiać się w sposób naturalny. Jednak w miarę dokładniejszego poznawania zaburzeń towarzyszących niedożywieniu, w tym przede wszystkim postępującego osłabienia odporności oraz ogólnoustrojowych następstw długotrwałego wstrzymania doustnej podaży pokarmów, rozpoczęły się badania, dotyczące poszczególnych składników odżywczych pod kątem ich specyficznego wpływu na tkanki lub układy ustroju.

Odkryto, że w stanie niedożywienia może dochodzić do zaburzeń metabolicznych i czynnościowych, którym można zapobiec poprzez podawanie pojedynczych, dodatkowych składników pożywienia. Nowe podejście w tym kierunku polega na wzbogaceniu standardowych preparatów do żywienia o różne składniki pokarmowe, wycelowane w poprawę systemu obronnego organizmu. Dało to początek farmakoterapii żywieniowej, której szczególnie znaczącą formą stało się żywienie wspomagające odporność (ang. immunonutrition).

U chorych z nowotworami, po dużym urazie operacyjnym oraz u chorych z zakażeniami, pewne nadzieje na poprawę odporności i wyników leczenia wiąże się z podaniem pozajelitowym lub dojelitowym immunologicznie aktywnych aminokwasów, nukleotydów i nienasyconych kwasów tłuszczowych.

Aktywne immunologicznie składniki mieszanin odżywczych (np. arginina, glutamina, nukleotydy, omega-3 kwasy tłuszczowe) mają istotne znaczenie w regulacji funkcji komórek, biorących udział we wrodzonej i nabytej odpowiedzi odpornościowej na uraz operacyjny i zakażenie, jak również hamują procesy immunosupresyjne wywołane chorobą i stosowanymi lekami (214,215).

Wśród aminokwasów najczęściej podkreślane jest immunomodulujące działanie glutaminy.

Glutamina stanowi ponad 60% puli wolnych aminokwasów znajdujących się w mięśniach szkieletowych, skąd jest szybko uwalniana w stanach hiperkatabolizmu. Aminokwas ten jest niezbędny nie tylko dla szybko odtwarzających się komórek śluzówki jelita i układu immunologicznego, ale bierze również udział w procesie glukoneogenezy, syntezy kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) i kwasu rybonukleinowego (RNA) oraz

w utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej. Wykazano, że glutamina stanowi podstawowe źródło energii dla enterocytów i komórek układu chłonnego, poprawia bilans azotowy i odpowiedź immunologiczną ustroju, zapewnia prawidłową strukturę i czynność jelita oraz stymuluje syntezę białek i hamuje ich rozpad w mięśniach, a także zmniejsza retencję wody w ustroju (215-218). Glutamina łatwo ulega również przekształceniu w kwas glutaminowy i utrzymuje prawidłowe stężenia glutationu w ważnych dla życia narządach (wątrobie, płucach, jelicie) oraz w komórkach układu odpornościowego. Glutation jest związkiem niezbędnym do utrzymania prawidłowego działania układu antyoksydacyjnego, pełni rolę endogennego przeciwutleniacza (212).

Badania m.in. Zhenga i wsp. (219), Zieglera i wsp. (220), Wischmeyera i wsp. (221) wykazały, że u ciężko chorych pacjentów żywienie pozajelitowe wzbogacone w glutaminę poprawia bilans azotowy, zmniejsza częstość zakażeń i umieralność w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej żywionymi bez glutaminy.

Obserwacje Szczygła i wsp. (217) również potwierdzają celowość stosowania glutaminy u ciężko chorych z powikłaniami septycznymi po leczeniu operacyjnym oraz w przebiegu zakażonej martwicy trzustki żywionych pozajelitowo. Zastosowanie żywienia standardowego roztworami aminokwasów nie przyniosło istotnej poprawy stanu odżywienia. Dopiero podanie glutaminy w dawce 15-20 g na 24 godziny doprowadziło do szybkiego wzrostu stężenia albumin, prealbumin i transferyny w surowicy, uzyskania dodatniego bilansu azotowego i poprawy wskaźników immunologicznych.

Inni autorzy podają znaczącą redukcję powikłań nie tylko infekcyjnych, ale również chirurgicznych, u chorych otrzymujących żywienie pozajelitowe z dodatkiem glutaminy (222-228).

W badaniach przeprowadzonych w I Katedrze Chirurgii Ogólnej w Krakowie również zaobserwowano zmniejszoną ilość powikłań infekcyjnych w grupie chorych, u których zastosowano glutaminę w żywieniu poza- lub dojelitowym w okresie pooperacyjnym (229).

W innych badaniach analizowano skutki dojelitowego podawania glutaminy. W grupie pacjentów leczonych chemioterapią, którym podawano glutaminę, zaobserwowano zmniejszenie nasilenia zapalenia błony śluzowej. U chorych cierpiących na chorobę Crohna odnotowano poprawę stanu ścian jelit. W badaniu przeprowadzonym w grupie krytycznie chorych stwierdzono zmniejszenie częstości występowania zakażeń i stanów zapalnych (230). U badanych pacjentów leczonych żywieniem dojelitowym wzbogaconym glutaminą, odnotowano również tendencję do zmniejszenia śmiertelności oraz skrócenie czasu trwania

i zmniejszenie nasilenia zapalenia błon śluzowych, jak również obniżenie częstości zakażeń (216,217,225).

Opinie te potwierdzają również kolejne badania Zhenga (219), który stwierdził, iż zastosowanie roztworów z glutaminą u krytycznie chorych może zredukować śmiertelność, ponadto zmniejsza czas i koszty hospitalizacji.

Arginina jest kolejnym aminokwasem, który w stanach stresu, wstrząsu pourazowego i zakażenia staje się czynnościowo niezbędny, poprawiając odporność organizmu. W stanach pourazowych arginina pobudza czynność makrofagów i śródbłonna naczyniowego, hamuje agregację płytek, zapobiega zmniejszaniu się masy grasicy oraz pobudza wydzielanie hormonów przysadki i trzustki. Arginina zwiększa aktywność fagocytarną leukocytów, odporność na zakażenia, przyspiesza gojenie rany. W mechanizmie działania argininy podkreśla się kluczową rolę tlenku azotu oraz zwiększoną aktywność limfocytów T, a w badaniach wrodzonej odporności zwiększoną aktywność komórek NK i makrofagów (231,232). Arginina, jako prekursor tlenku azotu (NO), może mieć pośrednio istotny wpływ na rozszerzenie naczyń, regulację syntezy białek w wątrobie, uwalnianie wolnych rodników i zmniejszenie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej (232). Jednak nadmierna podaż glutaminy może prowadzić do niekontrolowanego wzrostu tlenku azotu. Nadmierne wytwarzanie NO uważane jest za czynnik zwiększający śmiertelność w przebiegu wstrząsu septycznego (233,234).

Już w latach osiemdziesiątych po wprowadzeniu żywienia wzbogaconego w argininę wykazano, że zastosowanie takiej diety chorym operowanym z powodu raka żołądka i jelita grubego zmniejsza odsetek powikłań zakaźnych, pozwala na wcześniejsze uzyskanie dodatniego bilansu azotowego oraz prowadzi do zwiększenia całkowitej liczby limfocytów (235). Podobne wyniki w swoich badaniach otrzymali Braga, Gianotti i wsp. (236) wykazując, że dojelitowe podanie argininy w mieszaninie z nienasyconymi kwasami tłuszczowymi, w porównaniu z dietą standardową, zwiększa odpowiedź limfocytów na mitogeny, poprawia bilans azotowy, zmniejsza liczbę zakażeń rany pooperacyjnej, ciężkość zakażeń, skraca czas pobytu chorych w szpitalu.

W innych badaniach zaobserwowano, że u chorych operowanych z powodu guzów górnego odcinka przewodu pokarmowego podawanie argininy w okresie przedoperacyjnym zmniejszyło liczbę powikłań pooperacyjnych (237).

W jednych z najnowszych badań argininę zastosowano u wcześniaków w martwiczym zapaleniu jelit (NEC, ang. necrotising enterocolitis), w którym patomechanizm polega na

niedokrwieniu jelit, wytwarzaniu cytokin prozapalnych i niedostatecznej reakcji odpornościowej niedojrzałej błony śluzowej jelit. Podawanie wcześniakom argininy początkowo drogą pozajelitową, a następnie dojelitową przez pierwsze 28 dni życia, spowodowało zmniejszenie częstości występowania NEC z 28% do 7% (238,239).

Podobnie korzystne działanie immunomodulujące wywierają kwasy tłuszczowe wielonienasycone (WNKT) i jednonienasycone (JNKT), które wpływają na produkcję cytokin i wrażliwość tkanek docelowych. Nienasycone kwasy tłuszczowe regulują aktywność białek szlaków sygnałowych, modyfikują produkcję cytokin biorących udział w odpowiedzi zapalnej. Tłuszcze bogate w kwasy tłuszczowe omega-3, JNKT zmniejszają wrażliwość organizmu na cytokiny oraz ograniczają układową odpowiedź zapalną. Dostarczenie organizmowi JNKT lub różnych rodzajów WNKT determinuje określony skład kwasów tłuszczowych w obrębie fosfolipidów błon komórkowych komórek odpornościowych i komórek docelowych dla cytokin (240).

W odpowiedzi na uraz lub zakażenie dochodzi do aktywacji fosfolipaz, czego wynikiem jest wytwarzanie prostaglandyn, leukotrienów oraz innych tłuszczopochodnych mediatorów reakcji zapalnej. Siła odpowiedzi zapalnej uwarunkowana jest własnościami biologicznymi poszczególnych mediatorów (240,241).

Kwasy tłuszczowe omega-3, stanowiące główny składnik oleju rybiego, są przedmiotem badań naukowych od ponad 30 lat. W roku 1976 Bang i Dyerberg w swoich wynikach badań wykazali, że Eskimosi żyjący na Grenlandii znacznie rzadziej zapadają na choroby układu sercowo-naczyniowego i miażdżycę w porównaniu z populacją Duńczyków, mimo że diety zawierały podobną ilość tłuszczu i cholesterolu w obu populacjach. Zasadnicza różnica jednak polegała na tym, że podstawowym tłuszczem spożywanym przez Eskimosów był olej rybi, zawierający wielonienasycone kwasy tłuszczowe (omega-3), które są źródłem energii dla komórek, powodują spadek stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi oraz wywierają pozytywny wpływ na układ odpornościowy (215,231).

W licznych badaniach doświadczalnych i klinicznych wykazano, że nienasycone kwasy tłuszczowe poprawiają czynność układu odpornościowego, zmniejszają reakcję zapalną ustroju poprzez hamowanie syntezy leukotrienów i cytokin (240,241).

U chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym, podanie kwasów omega-3 zwiększyło produkcję TNF przez mononukleary krwi obwodowej w badaniu in vitro po stymulacji endotoksyną. Dojelitowe żywienie arginina, kwasem rybonukleinowym i kwasami omega-3 chorych operowanych z powodu nowotworów przewodu pokarmowego

powodowało zwiększenie produkcji IL-1, IL-2 oraz zmniejszenie stężenia IL-6. Wykazano również wpływ nienasyconych kwasów tłuszczowych na układ odpornościowy, który polega m.in. na zmniejszeniu aktywności limfocytów T, monocytów i neutrofilów, produkcji cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF) oraz na zwiększonym uwalnianiu cytokin przeciwzapalnych, co w efekcie prowadziło do zmniejszenia reakcji zapalnej (171,172).

W badaniach zwraca się uwagę na zależność pomiędzy dawką stosowanych kwasów tłuszczowych, a efektem immunologicznym oraz klinicznym, w tym zmian proporcji kwasów omega-6 do omega-3. W celu zachowania korzystnego efektu działania stosuje się mieszaniny różnych kwasów tłuszczowych. Wykorzystuje się rozcieńczanie omega-6 trójglicerydami, zawierającymi kwasy tłuszczowe o łańcuchu średniej długości (ang. medium chain triglycerides – MCT) lub JNKT (poprzez mieszanie MCT i oliwy z oliwek), zwiększanie proporcji kwasów omega-3 do omega-6 poprzez dodanie oliwy z oliwek i oleju rybiego. Sposób ten pozwala na zwiększenie produkcji kwasów omega-3 do omega-6 z 1:7 do 1:2 (240).

W metaanalizie Grimble'a (240) przedstawione zostały badania przeprowadzone przez Shulzkiego i wsp. w grupie chorych leczonych chirurgicznie z zastosowaniem pozajelitowo emulsji tłuszczowej o specjalnej kompozycji o nazwie SMOF, tj. mieszaniny oleju sojowego, MCT, oliwy z oliwek i oleju rybiego (ang. soya bean oil, medium chain triglycerides, olive oil, fish oil) o takiej samej zawartości azotu oraz identycznej wartości energetycznej, jak dieta w grupie kontrolnej. Wyniki wykazały, że zastosowanie emulsji tłuszczowej SMOF zwiększało produkcję przeciwzapalnego leukotrienu B5 (LTB5) i zmniejszało produkcję prozapalnego leukotrienu B4 (LTB4).

U chorych onkologicznych modulacja odpowiedzi immunologicznej i zapalnej wielonienasyconym kwasem tłuszczowym oraz zmniejszona częstość zakażeń korelowała ze spadkiem stężenia prostaglandyny PGE-2 i leukotrienu LT-B4, który stymuluje produkcję cytokin (TNF, IL-1, IL-6). Wyniki tych badań są kolejnym potwierdzeniem przeciwzapalnego działania kwasów tłuszczowych (172).

Inni autorzy, jak Foitzik i wsp. (242), Koch i wsp. (243), w swoich badaniach zaobserwowali redukcję powikłań pooperacyjnych u chorych, u których zastosowano żywienie wzbogacone kwasami omega-3.

Podobnie korzystne działanie immunomodulujące wywierają: kwas rybonukleinowy (RNA), nukleotydy (prekursory RNA i DNA) wzmagające aktywność limfocytów T, które

również zwiększyły możliwości leczenia żywieniowego chorych z osłabioną odpornością (231).

Wyniki przedstawionych badań sugerują, że stosowanie odpowiednio wzbogaconego żywienia (immunonutrition), np. przez zwiększoną podaż glutaminy, argininy, nienasyconych kwasów tłuszczowych (preparaty IMPACT lub Immuno-Aid) poza- lub dojelitowego, moduluje pooperacyjną odpowiedź odpornościową. W porównaniu z dietą standardową obserwuje się zmniejszenie ilości oraz ciężkości zakażeń pooperacyjnych, jak również skrócenie czasu pobytu chorych w szpitalu i obniżenie kosztów leczenia (236, 244-247).

Weimann i wsp.(248) wykazali, iż poprawa kliniczna stanu chorych po leczeniu żywieniowym, wspomagającym odporność, koreluje z obniżeniem czasu trwania i nasilenia odpowiedzi zapalnej układu odpornościowego na uraz lub zakażenie.

Z badań przeprowadzonych przez Bragę i wsp. (244,245), dotyczących zalet diety immunologicznie czynnej (Impact Novartis, Nutrition) u pacjentów z rakiem żołądka, zakwalifikowanych do operacji wynika, że wczesne żywienie dojelitowe jest dobrze tolerowane przez chorych i nie zagraża zespoleniu. Ponadto żywienie chorych przed- i pooperacyjne dietą immunologicznie czynną zapewnia lepszy przebieg pooperacyjny oraz zapobiega niedożywieniu i osłabieniu odporności po zabiegu.

W innych nielicznych badaniach randomizowanych, prowadzonych u chorych chirurgicznych po leczeniu żywieniowym wspomagającym odporność, Heyland i wsp.(233) podkreślili istotne obniżenie powikłań infekcyjnych, jak: zapalenia płuc, zakażenia rany, ropnie wewnątrzbrzuszne, zakażenia dróg moczowych.

Podobne wyniki uzyskali Gianotti i wsp. (249), którzy również przeprowadzili randomizowane badania u chorych zakwalifikowanych do operacji z powodu raka żołądka lub trzustki. Według autorów wczesne żywienie dojelitowe, zwłaszcza wspomagające odporność chorych na nowotwory, powoduje korzystną zmianę syntezy białek oraz poprawia przebieg pooperacyjny.

Najnowsze wyniki badań autorów japońskich (250) również wskazują, że żywienie okołoperacyjne wzbogacone o argininę, kwasy omega-3 i nukleotydy po operacjach wątroby i trzustki z powodu nowotworów, obniża częstość występowania powikłań pooperacyjnych.

W kolejnych badaniach, przeprowadzonych u chorych operowanych z powodu raka jelita grubego, leczonych w okresie przed- i pooperacyjnym żywieniem zawierającym argininę i omega-3 kwasy tłuszczowe, Braga i wsp. (247) wykazali, że poprawa funkcji komórek układu odpornościowego korelowała ze zmniejszeniem częstości nieszczelności zespoleń jelitowych.

Podobne wyniki przyniosła opublikowana metaanaliza, przeprowadzona przez Heysa i wsp. (176), obejmująca 497 chorych na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego, której celem było porównanie standardowego i immunomodulującego żywienia dojelitowego. Wyniki wykazały potencjalne zmniejszenie liczby pooperacyjnych powikłań infekcyjnych o około 50% u chorych żywionych dojelitowo dietami o działaniu immunomodulującym, jednak nie miały wpływu na czas przeżycia chorych.

W jednym z największych jednośrodkowych badań – przeprowadzonych przez Heslina i wsp. (251) u chorych na nowotwór złośliwy przełyku, żołądka, trzustki i dróg żółciowych, porównywano żywienie dojelitowe drogą jejunostomii z zastosowaniem diety immunomodulującej we wczesnym okresie pooperacyjnym z dietą standardową. Nie odnotowano różnic w zakresie poważnych powikłań, czasu trwania hospitalizacji ani śmiertelności pooperacyjnej. Według autorów, zastosowane leczenie żywieniowe znajduje uzasadnienie przydatności w przypadku powikłań wewnątrzbrzusznych, a nie w celu zapobiegania tego typu powikłaniom.

Ze względu na pojawiające się również kontrowersje, dotyczące zarówno wskazań, jak i wyników leczenia dietami immunomodulującymi, dokonano przeglądu doniesień naukowych, celem uzyskania opinii czy zastosowanie diet immunologicznie czynnych w porównaniu z dietami standardowymi pozwala na poprawę wyników leczenia ciężko chorych pacjentów.

Wyniki opublikowanych metaanaliz sugerują, że stosowanie mieszanin immunomodulujących, zawierających co najmniej jeden rodzaj kwasu tłuszczowego omega-3, glutaminę, argininę oraz nukleotydy jest korzystne w przypadku określonych grup chorych. W niektórych przypadkach zastosowanie takich mieszanin nie daje spodziewanych rezultatów – wynika to ze stosowania różnorodnych sposobów żywienia, zmiennych ilości podawanej mieszaniny oraz niejednolitego okresu żywienia (252).

Montejo i wsp. (253) przeanalizowali wyniki 26 badań, dotyczących żywienia immunomodulującego krytycznie chorych. Stosowanie leczenia żywieniowego korelowało z mniejszą częstością rozwoju bakteriemii, ropni wewnątrzbrzusznych i zapalenia płuc. Wyniki wykazały również krótszy okres stosowania wentylacji mechanicznej u chorych, jak również skrócenie czasu pobytu na OIOM-ie oraz hospitalizacji. Stosowanie żywienia wzbogaconego składnikami immunologicznie czynnymi, nie wpłynęło na zmniejszenie śmiertelności.

Heyland i wsp. (233,254,255) w kilku badaniach, dotyczących zagrożeń i korzyści związanych ze stosowaniem żywienia immunomodulującego, wysunęli wnioski, że tylko w przypadku wybiórczo chirurgicznych pacjentów, tj. poddawanych planowym operacjom, zaobserwowano niższy wskaźnik infekcji w stosunku do niektórych podgrup krytycznie chorych. Według autorów, żywienie modyfikowane immunologicznie nie ma również wpływu na obniżenie śmiertelności.

Podobną opinię w swoich badaniach przedstawił Atkinson i wsp. (256), którzy nie spostrzegli znaczącej różnicy w śmiertelności, długości pobytu na OIOM-ie i w szpitalu zarówno w grupie chorych z żywieniem standardowym, jak i immunomodulującym. Natomiast u chorych, u których zastosowano wczesne żywienie dojelitowe wzbogacone formułą immunonutrition stwierdzono znaczącą redukcję powikłań.

Podobnie McCoven i wsp. (257) sugerują, iż na skuteczność żywienia immunomodulującego ma wpływ nasilenie choroby. Wykazano większe korzyści, wynikające ze stosowania takiego leczenia u osób po urazach i chorych na nowotwory złośliwe, natomiast u chorych, będących w stanie ciężkim, leczonych na OIOM-ie prawdopodobieństwo korzystnego wpływu leczenia żywieniowego było niewielkie.

W kolejnych badaniach zwrócono uwagę na potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem mieszanin, zawierających argininę w dawkach zwiększonych od zalecanych (258, 259). Wskazuje się też na błąd dość powszechnie popełniany w trakcie badań, polegający na podawaniu niewystarczającej ilości mieszanin immunomodulujących (257).

Inni autorzy natomiast podają, iż u chorych, u których podaż mieszanin żywieniowych była największa, zanotowano również zwiększoną częstość powikłań oraz konieczność stosowania wentylacji mechanicznej (260).

W najnowszych doniesieniach naukowych pojawiły się również sugestie, że na skuteczność żywienia immunomodulującego mogą mieć wpływ czynniki genetyczne (261,262).

W bardzo nielicznych badaniach, przeprowadzonych w ośrodkach w Polsce na temat diety immunologicznie czynnej wykazano korzystny wpływ żywienia immunomodulującego u chorych chirurgicznych (229,263 -267).

Szczygieł (267) w dokonanych metaanalizach dotyczących żywienia wspomagającego odporność oraz na temat nowych substratów w leczeniu żywieniowym-immunomodulującym, wykazał pozytywny wpływ poszczególnych składników, umożliwiający poprawę stanu odżywienia, zmniejszenie częstości powikłań septycznych i powikłań w gojeniu ran oraz skrócenie pobytu chorego w szpitalu.

W przeglądzie literatury dotyczącej stosowania żywienia wspomagającego odporność, przeprowadzonej przez Słotwińskiego (172), w większości prac podkreśla się immunomodulujące działanie nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz aminokwasów (glutaminy, argininy). Badania randomizowane u chorych onkologicznych, wymagających rozległych operacji wykazały, że żywienie immunologiczne poprawia przebieg kliniczny, zmniejsza częstość ciężkich zakażeń, skraca pobyt w szpitalu i obniża koszty leczenia. U chorych operowanych z powodu nowotworów w okresie okołoperacyjnym dojelitowe stosowanie argininy, RNA i kwasów omega-3 poprawia odpowiedź immunologiczną i pomaga w szybszym pokonaniu pooperacyjnej immunosupresji.

Wyniki innych badań, dotyczących znaczenia żywienia dojelitowego-immunomodulującego u chorych z rakiem żołądka również wskazują na pozytywny wpływ wzbogaconej formuły żywienia. Chen i wsp. (268) sugerują, iż w porównaniu ze standardowym, żywienie immunonutrition - dojelitowe może wzmacniać mechanizmy obronne organizmu oraz modulować stany zapalne. Podobnie w takiej samej grupie chorych Farreras i wsp. (269) badali wpływ wczesnego pooperacyjnego żywienia immunomodulującego na gojenie się ran. Wyniki tych badań wskazują na znacząco niższy procent komplikacji ze strony rany pooperacyjnej w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej.

Zatem, prezentowane analizy badań oraz uzyskane wnioski wykazały, że pacjenci leczeni żywieniem immunomodulującym mieli lepsze prognozy na wyzdrowienie, przede wszystkim poprzez redukcję liczby powikłań, zwłaszcza infekcyjnych, jak również modulację odpowiedzi zapalnej od stanu ostrego do całkowitego wyzdrowienia.

W kolejnych latach wspomaganie funkcji układu odpornościowego przez wzbogacanie żywienia substancjami immunomodulującymi, jak: arginina, glutamina, nukleotydy i omega-3 kwasy tłuszczowe, wzbudza coraz większe zainteresowanie, jest elementem nowoczesnego leczenia żywieniowego, ale nadal rzadko stosowanym. Pojawia się również wiele opinii, że powinno być ono leczeniem z wyboru u chorych, u których wystąpiły powikłania lub stan biologiczny jest ciężki.

Wpływ leczenia żywieniowego na zmiany wytwarzania cytokin u niedożywionych chorych jest nadal mało poznany.

Narastające dowody, że żywienie immunomodulujące może wywierać korzystne działanie na parametry odpowiedzi zapalnej u ciężko chorych pacjentów, co z kolei

ma wpływ na zdrowienie, to zachęcające perspektywy, które powinny inspirować do kolejnych badań.

Podejmowane dotychczas próby oceny skuteczności leczenia żywieniowego za pomocą oznaczania parametrów odpowiedzi immunologicznej w surowicy są obiecujące.

Wstępne wyniki przeprowadzonych dotychczas badań sugerują i zachęcają do monitorowania stężenia wybranych cytokin u chorych niedożywionych przed i po zabiegach chirurgicznych, u których planuje się zastosowanie żywienia poza- lub dojelitowego, standardowego i immunomodulującego.

2. Założenia i cel pracy

Dotychczasowe badania z różnych krajów wykazały, że 35-55% chorych hospitalizowanych ma cechy różnego stopnia niedożywienia energetyczno-białkowego (66,73,75,76). Jednocześnie w niedożywieniu dochodzi do zaburzeń odporności humoralnej i komórkowej, co sprzyja powikłaniom pooperacyjnym. Dlatego uznano, że leczenie żywieniowe powinno stanowić stały element postępowania terapeutycznego, szczególnie w przypadku chorych ze schorzeniami nowotworowymi, leczonych operacyjnie w oddziałach chirurgicznych. Celem tego leczenia jest wyrównanie niedoborów żywieniowych powstałych na skutek choroby lub stosowanej terapii, a także odwrócenie niekorzystnego wpływu niedożywienia między innymi na częstość powikłań, zarówno miejscowych (np. opóźnione lub powikłane gojenie się ran, przeciek w zespoleniu), jak i ogólnych (np. występowanie niewydolności wielonarządowej, zakażenia).

Zaburzenia metaboliczne, wynikające z choroby podstawowej lub następstw przebytego urazu operacyjnego ulegają znacznemu nasileniu w okresie pooperacyjnym. Uraz operacyjny i związane z nim uszkodzenie tkanek wywołuje istotne zmiany w produkcji cytokin pro- i przeciwzapalnych. U chorych niedożywionych ustalająca się równowaga pomiędzy odpowiedzią zapalną i przeciwzapalną może być zaburzona. Zwiększona i przedłużająca się produkcja cytokin pro- i przeciwzapalnych, prowadząca do rozwoju układowego zespołu odpowiedzi zapalnej (SIRS), a następnie kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej (CARS) jest prawdopodobnie czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań pooperacyjnych.

U chorych niedożywionych, leczonych operacyjnie z powodu choroby nowotworowej, pewne nadzieje na poprawę odporności i wyników leczenia wiąże się z zastosowaniem immunologicznie aktywnych składników diet przemysłowych (aminokwasów, nukleotydów i nienasyconych kwasów tłuszczowych), mających pewne znaczenie w regulacji funkcji komórek, biorących udział we wrodzonej i nabytej odpowiedzi odpornościowej na uraz operacyjny i zakażenie.

Wyniki wielu badań wskazują, że zastosowanie leczenia żywieniowego, wspomagającego układ odpornościowy, koreluje z poprawą kliniczną stanu chorych oraz zmniejszoną ilością powikłań (176,233,236,242-247,253,267). W większości prac nie monitorowano zmian parametrów układu immunologicznego podczas stosowanego leczenia żywieniowego. Pomimo, iż modulacja odpowiedzi odpornościowej za pomocą leczenia

żywieniowego budzi zainteresowanie, to jednak wpływ żywienia, w tym immunomodulującego na zmiany wytwarzania cytokin u chorych niedożywionych po rozległych zabiegach operacyjnych, jest nadal mało poznany. Nie ustalono jednoznacznie, w jaki sposób leczenie żywieniowe wpływa na mediatory reakcji zapalnej. Zatem lepsze poznanie wpływu leczenia żywieniowego na modulację odpowiedzi immunologicznej, wymaga między innymi zbadania charakteru zmian wybranych cytokin u chorych po dużym urazie operacyjnym, otrzymujących leczenie żywieniowe.

Wyniki badań naukowych jednoznacznie wskazują na konieczność zwrócenia większej uwagi na ocenę zaburzeń odporności u chorych, wymagających operacji i leczenia żywieniowego - immunomodulującego w oparciu o bardziej wnikliwą analizę molekularną (139-141,244,245,268). W chwili obecnej, niewielka liczba tych badań może wzbudzać kontrowersje, co do stosowania żywienia immunomodulującego u chorych onkologicznych po rozległym urazie operacyjnym. Ponadto, lepsze poznanie zależności między zaburzeniami odporności, a zmianami metabolizmu u niedożywionych chorych jest kolejnym wyzwaniem. Wyjaśnienie tych zjawisk mogłoby zwiększyć skuteczność leczenia żywieniowego, wspomagającego funkcje układu odpornościowego.

Aby choć w niewielkim stopniu zweryfikować opinie, dotyczące stosowania leczenia żywieniowego immunomodulującego oraz poznać wpływ zastosowanego żywienia na mediatory odpowiedzi immunologicznej, podjęte zostały badania, dotyczące oceny rodzaju i dynamiki zmian stężenia wybranych cytokin u chorych niedożywionych i prawidłowo odżywionych, z rakiem żołądka w okresie przed i po operacji, u których zastosowano żywienie dojelitowe – standardowe i immunomodulujące.

Przeprowadzone i przedstawione poniżej badania są próbą weryfikacji odpowiedzi na zaproponowane problemy badawcze:

- Jaki jest stan odżywienia chorych zakwalifikowanych do operacji z powodu raka żołądka?
- Czy występuje korelacja między niedożywieniem pacjentów przed operacją, a reakcjami immunologicznymi monitorowanymi przy pomocy interleukin: IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 oraz TNF- α ?

- Czy zmiana stężenia badanych cytokin u chorych leczonych żywieniem immunomodulującym-dojelitowym koreluje z poprawą wybranych wskaźników stanu odżywienia oraz stanu klinicznego, występowaniem powikłań i czasem hospitalizacji pacjenta?
- Czy żywienie immunomodulujące w porównaniu z żywieniem standardowym poprawia reakcję odpornościową na uraz operacyjny poprzez modyfikację stężenia parametrów immunologicznych (IL-10, IL-12, IL-18, czynnika TNF- α)?
- Czy z punktu widzenia kosztów leczenia chorego żywienie immunomodulujące jest ekonomicznie uzasadnione?

3. Charakterystyka badanej populacji

Badania prowadzono w latach 2002-2006 w I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Gastroenterologicznej UJ CM w Krakowie. Do badań wstępnie zakwalifikowano 146 chorych. Pacjentów w sposób losowy podzielono na 2 grupy: grupę leczoną w sposób standardowy – 72 osoby (grupa „standard”) oraz grupę objętą leczeniem immunomodulującym – 74 osoby (grupa „immunomodulacji” lub „immuno”). Wykluczono śródoperacyjnie 32 chorych z powodu wykonania laparotomii eksploratywnej lub zespolenia omijającego. Po zabiegu operacyjnym wyłączono 15 pacjentów (usunięcie przez chorego sondy dojelitowej). Ostatecznie do badań zakwalifikowano 99 osób, które spełniały kryteria grupy badawczej: w grupie standard pozostały 54 osoby (54,5%), natomiast w grupie immunomodulacji 45 pacjentów (45,5%).

W badaniach uczestniczyło 27 kobiet (27,3%) oraz 72 mężczyzn (72,7%). Byli to pacjenci w wieku od 33 do 86 lat; średnia wieku 62,9 lat (SD=11,2).

Dane demograficzne przedstawia poniżej tabela 3.1.

Tab. 3.1. Charakterystyka demograficzna porównywanych grup.

	Standard [n=54]	Immunomodulacja [n=45]	p
pleć [n (%)]			
kobiety	13 (24,1%)	14 (31,1%)	$df=1$ $p^*=0,434$
mężczyźni	41 (75,9%)	31 (68,9%)	
wiek			
[średnia (SD)]	63,0 (10,7)	62,8 (11,9)	$p^s=0,985$
[min - max]	35 - 82	33 - 86	

p^s - test Manna-Whitneya,

p^* - test chi-kwadrat; df - liczba stopni swobody.

Nie obserwowano znamiennych różnic w proporcji płci, ani różnicy wieku pomiędzy obydwoma grupami.

Wśród badanych oceniano także cechy mogące mieć wpływ na stan kliniczny po zabiegu. Wzięto pod uwagę lokalizację nowotworu, stopień zaawansowania, klasyfikację wg Lauren oraz rodzaj wykonanego zabiegu operacyjnego. Wyniki przedstawia tabela 3.2.

Tab. 3.2. Charakterystyka kliniczna badanych grup.

	Standard [n=54]	Immuno- modulacja [n=45]	p
lokalizacja raka [n, (%)] - wpust - inne lokalizacje	8 (14,8%) 46 (85,2%)	9 (20,0%) 36 (80,0%)	$df = 1$ $p^*=0,496$
Stopień zaawansowania [n, (%)] <i>I</i> <i>II</i> <i>III</i> <i>IV</i>	6 (11,1%) 10 (18,5%) 11 (20,4%) 27 (50,0%)	2 (4,4%) 12 (26,7%) 12 (26,7%) 19 (42,2%)	$p^{\#}=0,448$
Klasyfikacja wg Lauren [n, (%)] <i>typ jelitowy (1)</i> <i>typ rozlany (2)</i> <i>niesklasyfikowany</i>	23 (42,6%) 30 (55,6%) 1 (1,9%)	13 (28,9%) 30 (66,7%) 2 (4,4%)	$p^{\#}=0,352$
Typ zabiegu operacyjnego <i>resekcja subtotalna</i> <i>resekcja totalna</i>	13 (24,1%) 41 (75,9%)	9 (20,0%) 36 (80,0%)	$df = 1$ $p^*=0,627$

p^* - test chi-kwadrat; df - liczba stopni swobody,

$p^{\#}$ - test dokładny Fishera.

U 17 chorych (17,2%) rak żołądka zlokalizowany był we wpuscie, pozostałe lokalizacje występowały u 82,8% badanych. Nie zaobserwowano znamiennych różnic w odsetku osób z rozpoznaniem nowotworu o określonej lokalizacji pomiędzy badanymi grupami.

Pacjenci z najwyższym stopniem zaawansowania nowotworu (stage IV) stanowili nieco większy odsetek w grupie leczonej w sposób standardowy, jednak różnica była niewielka i statystycznie nieistotna (50,0% vs 42,2%). W tej grupie chorych ze względu na stadium zaawansowania procesu nowotworowego (najczęściej niewielki wysiew do jamy otrzewnej, przerzut do wątroby), cecha N3 (T3N3) – wykonano resekcję paliatywną.

Oceniając nowotwór według klasyfikacji Lauren, wśród badanych przeważały nowotwory typu rozlanego, sięgając w grupie immunomodulacji 67%, natomiast w grupie odżywianej w sposób standardowy 56%. Obserwowana różnica (około 11%) nie była statystycznie istotna.

Badane grupy nie różniły się także pod względem rodzaju zabiegu operacyjnego. Totalną resekcję żołądka wykonano u 80% chorych z grupy „immuno” i prawie 76% z grupy „standard”.

Tym samym nie obserwowano istotnych różnic w charakterystyce klinicznej badanych grup, co potwierdza skuteczność zastosowanej w badaniu randomizacji.

4. Materiał i metodyka badań

Badania zostały przeprowadzone w I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej UJ CM w Krakowie. Do badań zakwalifikowano pacjentów z rakiem żołądka, u których wykonano zabieg operacyjny- resekcyjny.

Grupę badawczą stanowili chorzy, wymagający włączenia leczenia żywieniowego w okresie pooperacyjnym, ponieważ przez okres sześciu dni nie mogli mieć podanej diety doustnej, pokrywającej przynajmniej 60% zapotrzebowania białkowo-kalorycznego. Wszyscy badani w okresie pooperacyjnym otrzymywali leczenie żywieniowe drogą dojelitową.

Kryteriami wykluczenia z grupy badanej byli:

- chorzy, u których nie wykonano resekcyjnego zabiegu operacyjnego lecz tylko np. laparotomię eksploratywną lub zespolenie omijające,
- pacjenci, u których żywienie dojelitowe nie było kontynuowane przez co najmniej 6 dni po operacji,
- chorzy z ciężkim niedożywieniem, wymagający zastosowania pozajelitowego leczenia żywieniowego w okresie okołoperacyjnym.

Przeprowadzone badania miały charakter prospektywny, randomizowany, interwencyjny.

4.1. Randomizacja pacjentów

Pacjentów spełniających wstępne kryteria włączenia do badania rekrutowano w Poradni Chirurgicznej w czasie wizyty kwalifikującej chorego do przyjęcia na oddział. Po spełnieniu kryteriów włączających i uzyskaniu pisemnej zgody na udział w badaniu, chorych kwalifikowano losowo do dwóch grup:

I grupa - badawcza, nazwana immunomodulującą, w której planowano zastosowanie w okresie pooperacyjnym podaży żywienia immunomodulującego,

II grupa - kontrolna, nazwana standardową, w której zaplanowano podaż chorym żywienia standardowego.

Chorych przydzielano do wymienionych grup w stosunku 1:1 w sposób naprzemienny, zgodnie z kolejnością zgłaszania się do poradni (losowanie proste

naprzemienne 1:1). Każdemu pacjentowi przypisano następnie indywidualny kod identyfikujący. Nierówna liczba osób w grupach badawczych była następstwem wykluczenia chorych na etapie zabiegu operacyjnego z powodu śródoperacyjnego stwierdzenia nieoperacyjnej postaci nowotworu (wykonanie laparotomii eksploracyjnej lub zespolenia omijającego), usunięcia sondy przez pacjenta w bezpośrednim okresie pooperacyjnym oraz wynikała z przyczyn technicznych, spowodowanych brakiem możliwości wykonania analizy laboratoryjnej.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

4.2. Schemat postępowania badawczego

Badania przeprowadzono według ustalonego, przedstawionego poniżej schematu.

Okres przedoperacyjny:

- pomiar masy ciała, wzrostu, tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała, niezamierzony ubytek masy ciała w czasie 3-6 miesięcy przed operacją,
- obliczenie BMI,
- ocena stanu odżywienia chorego,
- oznaczenie poziomu albumin w surowicy krwi,
- oznaczenie poziomu leukocytów i obliczenie całkowitej liczby limfocytów (CLL) w 1 mm^3 krwi obwodowej, w oparciu o wzór: $CLL = \% \text{ limfocytów} \times \text{liczba leukocytów}/100$),
- oznaczenie stężenia interleukin IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 oraz $TNF-\alpha$.

Okres pooperacyjny:

- podawanie żywienia dojelitowego standardowego lub żywienia dojelitowego-immunomodulującego na podstawie przeprowadzonej randomizacji.

Kolejno w 1, 3, 7 dobie po zabiegu operacyjnym:

- oznaczenie stężenia albumin w surowicy krwi,

- oznaczenie poziomu leukocytów i obliczenia całkowitej liczby limfocytów w 1 mm^3 krwi obwodowej,
- oznaczenie stężenia interleukin (IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 oraz $\text{TNF-}\alpha$),
- analiza stanu klinicznego pacjenta w przebiegu pooperacyjnym – ilość i rodzaj powikłań,
- dokonanie pomiaru temperatury ciała.

W siódmej dobie po zabiegu operacyjnym:

- pomiar masy ciała,
- pomiar tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

W kolejnym etapie badań dokonano analizy zebranych danych dotyczących stanu klinicznego badanych, uwzględniając lokalizację nowotworu, stopień jego zaawansowania, klasyfikację wg Lauren oraz typ zabiegu operacyjnego. Określono również czas pobytu chorego w szpitalu i koszty leczenia.

Czas trwania badań obejmował okres wstępnej kwalifikacji chorego do zabiegu operacyjnego i żywienia dojelitowego standardowego lub immunomodulującego. Następnie prowadzono obserwację objawów klinicznych u chorych po operacji, która trwała do zakończenia pobytu w szpitalu, jak również w pierwszym miesiącu podczas kontrolnych wizyt w ambulatorium chirurgicznym. Czas obserwacji reakcji immunologicznej u chorego na uraz operacyjny i zastosowane żywienie w odniesieniu do jednego pacjenta mieścił się w granicach do 7-8 dni, tj. do czasu, w którym można było włączyć dietę doustną, pokrywającą około 60% zapotrzebowania azotowo-kalorycznego, zgodnie ze standardem Polskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego.

4.3. Ocena stanu odżywienia pacjentów

Do oceny stanu odżywienia wykorzystano wystandaryzowane narzędzie badawcze w postaci testu przesiewowego oceny stanu odżywienia według Szczygieł (2003) na podst. Thorsdottir i wsp., Clin. Nutr. 1999 (90,93). Wykorzystany formularz obejmował m.in. wywiad w kierunku niezamierzonej utraty masy ciała oraz objawów patologicznych ze strony układu pokarmowego towarzyszących chorobie (brak apetytu, nudności, wymioty, biegunka). Ocenę stanu odżywienia ustalono w oparciu o skalę punktową:

- poniżej 5 pkt – stan odżywienia prawidłowy,
- 5 pkt i powyżej – zagrożenie niedożywieniem lub niedożywienie.

Z zakresu metod antropometrycznych u każdego chorego dokonano pomiaru składu ciała (BC, ang. body composition), wykorzystując metodę impedancji bioelektrycznej (BIA, ang. bioelectrical impedance analysis). Określano masę beztłuszczową (LBM, ang. lean body mass) aparatem do mierzenia zawartości tłuszczu w ciele – Omron BF 306. Metoda ta opiera się na różnicy w przewodzeniu prądu elektrycznego w kompartmentcie – obszarze wodnym i tłuszczowym. Procentowa zawartość tłuszczu w ciele mierzona jest w oparciu o elektryczną oporność oraz dane, takie jak: wzrost, masa ciała, wiek oraz płeć. Aparat dokonuje pomiarów procentowej zawartości tłuszczu w tkankach ciała (94,0-50,0%). Wyniki są ściśle skorelowane z metodą pomiaru pod wodą i metodą absorpcjometrii promieniowania X o dwóch energiach (DXA, ang. dual-energy X-ray absorptiometry), które uważa się za standardowe metody dokonywania pomiaru procentu tłuszczu w ciele. Dokładność pomiaru wynosi 4,1%. Na podstawie pomiaru masy tłuszczowej dokonano obliczenia beztłuszczowej masy ciała.

W klasyfikacji pacjentów do poszczególnych grup chorych: niedożywionych i prawidłowo odżywionych, wykorzystano kryteria stanu niedożywienia według Szczygła, które przedstawiono w tabeli 4.3.1

Tab. 4.3.1. Ocena stanu odżywienia według Szczygła B. 2003.

Stan odżywienia	Poziom albumin g/dl	Całkowita liczba limfocytów CLL/1mm³
Prawidłowy	Powyżej 3,5	Powyżej 1500
Lekkie niedożywienie	3,1-3,5	1200-1500
Umiarkowane niedożywienie	2,5-3,0	800-1199
Ciężkie niedożywienie	Poniżej 2,5	Poniżej 800

Uwzględniając zalecenia Polskiego Towarzystwa Żywnościowego i Dojelitowego oraz wskazania zgodnie z formularzem przesiewowej oceny ryzyka związanego z niedożywieniem – NRS 2002, jak również zastosowanym testem

przesiewowym oceny stanu odżywienia autorstwa Thorsdottir J. i wsp., przyjęto utratę masy ciała powyżej 5% w czasie 3-6 miesięcy za wskaźnik stanu niedożywienia.

Na podstawie wybranych parametrów stanu odżywienia ustalono kryteria celem wyodrębnienia przed operacją grupy chorych z niedożywieniem (lekkiego i umiarkowanego stopnia) i grupy chorych prawidłowo odżywionych. Pacjentów zakwalifikowano do grupy niedożywionych, jeśli spełniali co najmniej dwa spośród następujących kryteriów:

- stężenie albumin w surowicy krwi 3,5-2,5 g/dl,
- całkowita liczba limfocytów 1500-800 /mm³,
- niezamierzona utrata masy ciała w czasie ostatnich 3-6 miesięcy powyżej 5% całkowitej masy ciała.

4.4. Rodzaje zastosowanych diet po zabiegu operacyjnym

Żywienie dojelitowe u chorych po zabiegu operacyjnym, rozpoczęło się po 16-24 godzinach poprzez założoną śródoperacyjnie sondę dojelitową (pierwsza lub druga pętla jelita cienkiego poza ostatnim zespoleciem) i kontynuowane było przez okres 6-7 dni.

Diety zastosowane do żywienia dojelitowego:

I. Dieta wspomagająca układ odpornościowy (immunomodulująca), bogatobiałkowa, normokaloryczna, bezresztkowa. Zastosowano preparat Reconvan firmy Fresenius Kabi (tabela 4.4.1.).

Stosunek wartości energetycznych poszczególnych składników: białko 22%, tłuszcze 30%, węglowodany 48%.

Tab. 4.4.1. Skład energetyczny diety immunomodulującej.

Białko	115 g/l
Tłuszcze	33 g/l
Węglowodany	120 g/l
Gęstość kaloryczna	1 kcal/ml
Osmolarność	270 mOsmol/l

II. Dieta standardowa – peptydowa, niskotłuszczowa, normokaloryczna, bezresztkowa. Zastosowano preparat Peptisorb firmy Nutricia (tabela 4.4.2.).

Stosunek wartości energetycznych poszczególnych składników: białko 16%, tłuszcze 15%, węglowodany 69% .

Tab. 4.4.2. Skład energetyczny diety standardowej.

Białko	40 g/l
Tłuszcze	17 g/l
Węglowodany	176 g/l
Gęstość kaloryczna	1 kcal/ml
Osmolarność	440 mOsmol/l

Skład ilościowy diet immunomodulującej i standardowej w 100 ml przedstawia tabela 4.4.3.

Tab. 4.4.3. Skład ilościowy diet immunomodulującej i standardowej w 100 ml.

Dieta immunomodulująca		Dieta standardowa	
Wartość energetyczna	420 kJ (= 100 kcal)	Wartość energetyczna	420 kJ (= 100 kcal)
Białko:	5,5 g	Białko:	4 g
- glutamina,	1 g	- hydrolizat serwatki	4 g
- arginina	0,67 g		
Węglowodany:	12 g	Węglowodany:	17,6 g
- cukier,	0,7 g	- cukry proste i dwucukry,	1,7 g
- laktoza	=<0,01 g	- laktoza	0,1 g
Tłuszcze	3,3 g	Tłuszcze:	1,7 g
(56% MCT/34% LCT),			
ω-6:ω-3 = 2:1:			
- kwasy tłuszczowe nasycone,	2 g	- kwasy tłuszczowe nasycone,	1 g
- jednonienasycone kwasy tłuszczowe,	0,2 g		
- wielonienasycone kwasy tłuszczowe,	1,1 g	- wielonienasycone kwasy tłuszczowe,	0,5 g
- kwasy tłuszczowe: ω-3 (EPA + DHA),	0,3 g	- kwasy tłuszczowe ω-3 (ALA),	56 mg
		- kwasy tłuszczowe ω-6 (LA),	435 mg
- MCT	1,9 g	- MCT	0,8 g

Plan podawania diet przedstawia tabela 4.4.4.

Tab. 4.4.4. Plan podawania diet immunomodulującej i standardowej.

Doba	I doba	II doba	III doba	IV doba	V doba
Szybkość podawania	10-20 ml/h	30-40 ml/h	50-60 ml/h	70-80 ml/h	90-100 ml/h
Czas podawania	24 h	24h	24h	24h	24h
Podaż diety	360 ml	840 ml	1320 ml	1800 ml	1900 ml

4.5. Oznaczenia poziomu cytokin

Oznaczenia poziomu cytokin wykonywano w surowicy krwi oraz w nadsączach hodowlanych. Od pacjentów pobierano krew żylną na „skrzep” w ilości 3 ml, następnie uzyskiwano surowicę za pomocą wirowania (2000 obrotów/5 minut). Po odwirowaniu surowicę zamrażano w temp. -20°C.

4.5.1. Izolacja komórek

Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC, ang. peripheral blood mononuclear cells) izolowano z krwi żyłnej (pobieranej od chorych) za pomocą wirowania na standardowym gradiencie gęstości Ficoll/Isopaque (PAA, Niemcy), 20 min. w temperaturze pokojowej przy 1 700 obrotach/min. Krew do badań pobierano na kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA, ang. ethylene diamine tetraacetic acid) – 10% roztwór EDTA, 0,2 ml/10 ml krwi. PBMC były następnie zawieszane w stężeniach 1×10^6 /ml w jałowym, kompletnym podłożu hodowlanym złożonym z RPMI – 1640 (low endotoxin) z dodatkiem glutaminy i gentamycyny – 25µg/ml podłoża oraz zawierającym 10% płodową surowicę cielęcą (FCS, ang. fetal calf serum).

4.5.2. Hodowle komórkowe

PBMC były hodowane w płaskodennych 24-dołkowych płytkach (Nunc, Dania), w ilości 1×10^6 /ml/dołek, w końcowej objętości 1000 mikrolitrów pełnego podłoża hodowlanego. Komórki były hodowane przez 18 godzin, w temperaturze 37°C, w 5% atmosferze CO₂ o podwyższonej wilgotności. Hodowle prowadzono bez lub w obecności czynników stymulujących: lipopoliosacharyd (LPS) – 100µg/ml (Alexis Corporation) i fitohemaglutyniny (PHA) – 2,5µg/ml (Remel Europe LTD). Zebrane nadsączy z hodowli – supernatanty przechowywano w temperaturze -70°C, aż do momentu testowania na obecność wybranych cytokin (IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, TNF-α) metodą ELISA (EASIA, Medgenix; Belgia, MBL, Naka-ku Nagoya, Japonia).

4.5.3. Ocena uwolnienia cytokin

Do analizy używano następujących przeciwciał: dla TNF-α klon Mab 1 (Capture) i Mab 11 (Detection); dla IL-6 klon MQ2-13A5 (Capture) i MQ2-39C3 (Detection); dla IL-10 klon JES3-9D7 (Capture) i JES3-12G8 (Detection); dla IL-12 (p40) klon 8.3 (Capture) i C8.6 (Detection); dla IL-12 (p70) klon 20c2 (Capture) i C8.6 (Detection) (PharMingen). Rozcieńczano I przeciwciało (Purified Mouse anti human TNF-α, IL-6, IL-10, IL-12) w buforze wiążącym (0,1 Mola Na₂HPO₄ pH 9.0). Do każdego dołka płytki hodowlanej ELISA (Nunc Maxisorb, Roskilde, Dania) dodawano po 50 µl antycytokinowego przeciwciała wiążącego (capture antibody) o stężeniu 2 µg/ml w roztworze wiążącym (ang. binding solution, PharMingen). Po całonocnej inkubacji w temperaturze 4°C ściągnięto przeciwciało i płytkę płukano PBS + 0,5% Tween 20 x 2. Następnie po dodaniu buforu blokującego (blocking buffer, PharMingen) w ilości 200 µl na dołek (PBS + 3% BSA) płytki inkubowano przez 2 godz. w temperaturze pokojowej, a następnie płukano 3-krotnie w PBS/Tween (Fluka Chemie, Bush, Szwajcaria). Następnie supernatanty (próbki badane i standard) układano po 100 µl na dołki – w duplikatach (próbki nadsączy były wstępnie rozcieńczane 5 x w PBS z 10% surowicą AB). Płytki inkubowano 12 godzin w temperaturze 4°C i płukano 4-krotnie w PBS/Tween. Następnie dodawano biotynylowanych anty-cytokinowych przeciwciał do detekcji (ang. detection antibodies) w rozcieńczeniu końcowym do 1µl /ml w PBS z 10% AB, w ilości 100 µl na dołek. Po jednogodzinnej

inkubacw temperaturze pokojowej i 6-krotnym płukaniu w PBS/Tween, do każdego dołka dodawano po 100 µl Avidin/HRP rozcieńczonej 400 x w PBS z 10% AB. Po 30-minutowej inkubacji i 8-krotnym płukaniu w PBS/Tween, do każdego dołka dodawano po 100 µl substratu o składzie 5 mg OPD (ang. o-phenylenediamine dihydrochloride per tablet). Po pięciominutowej inkubacji w temperaturze pokojowej, celem zablokowania reakcji do dołków, dodawano po 100 µl 1N roztworu H₂ SO₄. Odczytu (reakcja-kolor) dokonywano na czytniku ELISA (Universal Microplate Reader, Bio-Tek Instruments, Vermont) przy długości fali 490/630 nm.

Zakres pomiaru wynosił:

Dla TNF: 20- 4030 pg/ml

Dla IL-12: 10- 4030 pg/ml

Dla IL-10: 10- 4030 pg/ml

Dla IL-6: 10- 4030 pg/ml.

Do oznaczenia IL-18 wykorzystano Immunoassay Kit BioSource International, INC. Oznaczenie wykonano zgodnie z procedurą producenta.

Zakres pomiaru wynosił 36.1: 257.8 pg/ml, wartości średnie: 126.0 pg/ml.

4.6. Obserwacja stanu klinicznego – powikłania pooperacyjne

W obserwacji stanu klinicznego w okresie pooperacyjnym wydzielono grupę pacjentów, u których okres pooperacyjny przebiegał prawidłowo i grupę chorych, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne. Powikłania pooperacyjne zaszeregowano do poszczególnych grup:

- powikłania infekcyjne ogółem obejmujące: zapalenie płuc, infekcje układu moczowego, zakażenia wkłucia centralnego (do niektórych analiz wyodrębniono osobno grupę osób wyłącznie z rozpoznanym zapaleniem płuc),
- powikłania rany pooperacyjnej: zakażenia rany, opóźnione gojenie rany, ewenteracje, nieszczelność zespolenia, przetoki (powikłań tych nie uwzględniano do analiz w grupie powikłań infekcyjnych ogółem),
- powikłania oddechowe: zaburzenia ze strony układu oddechowego – bez zapalenia płuc,

- powikłania krążeniowe: zaburzenia ze strony układu krążenia, w tym nagłe zatrzymanie krążenia,
- powikłania inne – to niejednorodna grupa powikłań, do której zakwalifikowano: krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka o niewyjaśnionej przyczynie.

Wydzielono również grupę pacjentów z objawami niepożądanymi, do których zakwalifikowano biegunki, jako typowy objaw uboczny, występujący podczas żywienia dojelitowego.

4.7. Analiza statystyczna

W kolejnym etapie badań uzyskane wyniki poddane zostały analizie statystycznej. Zebrany materiał badawczy poddany został w pierwszej kolejności opracowaniu statystyki opisowej oraz zbadaniu rozkładów analizowanych zmiennych i przedstawiony w postaci tabel i wykresów.

W celu określenia istotności różnic pomiędzy grupą standardową i grupą immunomodulacji oraz innych zdefiniowanych dla celów badawczych dwóch porównywanych grup (np. prawidłowo odżywieni, niedożywieni) dla zmiennych o charakterze skategoryzowanym (m.in.: płeć, lokalizacja nowotworu, stopień zaawansowania, typ Lauren, liczba powikłań) wykorzystano test chi-kwadrat. Dla tego testu, aby określić charakter zmiennych włączanych do analizy w przedstawianych wynikach, podano także liczbę stopni swobody (df). W przypadkach, w których nie były spełnione założenia testu chi-kwadrat, tzn. wartości oczekiwane były mniejsze od 5 do porównań wykorzystano test dokładny Fishera.

Próby, dla których testowano istotność różnic wartości średnich, były próbami niepowiązanymi. W próbach tych dla zmiennych o charakterze ciągłym, zgodność rozkładów zmiennych z rozkładem normalnym testowano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Dla zmiennych o rozkładzie zgodnym z rozkładem normalnym, w celu oceny jednorodności wariancji, wykonywano test jednorodności wariancji Fishera (test F). W zależności

od wyników testu F, istotność różnic pomiędzy średnimi, testowano następnie za pomocą testu t-studenta dla prób niepowiązanych dla jednorodnych, bądź niejednorodnych wariancji. Dla zmiennych niepowiązanych o rozkładach skośnych stosowano test Manna-Whitneya.

W celu określenia ryzyka wystąpienia powikłań ogółem oraz powikłań infekcyjnych w grupie immunomodulacji wykorzystano model proporcjonalny regresji Coxa. Tym samym obliczona wartość ryzyka była jednoznaczna z tzw. hazardem względnym (HR – hazard ratio), określającym prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanej grupie w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Opracowano dwa modele:

1. Model jednowymiarowy, w którym nie uwzględniano żadnych potencjalnych zmiennych zakłócających,
2. Model wielowymiarowy, w którym za zmienne zakłócające uznano:

- wiek (zmienna skategoryzowana),
- płeć,
- stopień zaawansowania raka,
- typ wg Lauren,
- rodzaj zabiegu operacyjnego,
- stan odżywienia,
- czas utraty masy ciała przed zabiegiem (zmienna skategoryzowana).

W grupie immunomodulacji określono wartość ryzyka wystąpienia powikłania w czasie 30 dni od zabiegu. Powikłania monitorowano w czasie pobytu chorego na oddziale klinicznym oraz w początkowym stadium rekonwalescencji, w czasie obowiązkowych wizyt kontrolnych w poradni przyklinicznej.

Określono także ryzyko wystąpienia dowolnego powikłania oraz powikłania infekcyjnego w wyodrębnionych grupach chorych prawidłowo odżywionych i niedożywionych przed zabiegiem. W tak zdefiniowanych grupach w wielowymiarowym modelu proporcjonalnym regresji Coxa wykluczono płeć, gdyż włączenie jej do modelu powodowało utratę stabilności modelu.

W celu określenia przydatności oznaczania poziomu badanych cytokin w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym w surowicy krwi chorych operowanych z powodu raka żołądka, zdefiniowano poziom „wysokiego” i „prawidłowego” stężenia cytokin. Za punkt odcięcia przyjęto wartość 90 percentyla rozkładu w grupie kontrolnej (osób żywionych w sposób standardowy). Osoby, u których stężenia przekraczały zdefiniowaną wartość, kwalifikowano do grupy o „wysokim” poziomie analizowanej cytokiny.

W celu określenia ryzyka wystąpienia dowolnego powikłania oraz powikłania infekcyjnego w grupie o wysokim poziomie danej cytokiny wykorzystano model proporcjonalny regresji Coxa. Podobnie jak dla chorych objętych żywieniem immunomodulującym, opracowano model jednowymiarowy i wielowymiarowy. W modelu wielowymiarowym, obok zmiennych wymienionych powyżej, uwzględniono także rodzaj żywienia dojelitowego zastosowanego w okresie pooperacyjnym.

W celu zobrazowania częstości występowania powikłań w czasie, w poszczególnych zdefiniowanych w badaniu grupach wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera, na których przedstawiono proporcję osób, pozostających bez powikłań w kolejnych dniach po zabiegu operacyjnym. Do określenia istotności różnic w przebiegu krzywych Kaplana-Meiera dla dwóch porównywanych grup zastosowano test log-rank.

Badano także wpływ żywienia immunomodulującego na czas hospitalizacji. Czas hospitalizacji (w dniach) jest zmienną dyskretną, charakteryzującą się rozkładem zbliżonym do rozkładu Poissona. Jednakże po zweryfikowaniu zgodności rozkładu czasu hospitalizacji, stwierdzono, że zmienna ta w badanej próbie nie ma rozkładu Poissona. Dlatego też, w celu określenia ryzyka wydłużenia czasu hospitalizacji, związanego z zastosowanym żywieniem immunomodulującym, zastosowano ujemny model regresji dwumianowej. Model ten jest odpowiednikiem regresji Poissona, który znajduje zastosowanie w sytuacji, kiedy rozkład badanej zmiennej nie ma rozkładu Poissona. W wielowymiarowym ujemnym modelu regresji dwumianowej za zmienne zakłócające przyjęto zmienne, które uwzględniano w wymienionym powyżej wielowymiarowym modelu proporcjonalnym regresji Coxa.

Za granicę istotności statystycznej uznano wartość $\alpha=5\%$.

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Stata, wersja 8.0. Wykresy Kaplana-Meiera wykonano w programie Statistica wersja 6.0.

5. Wyniki badań

5.1. Charakterystyka stanu odżywienia

W badaniach dokonano oceny stanu odżywienia pacjentów z rakiem żołądka przed zabiegiem operacyjnym.

Wyniki pomiarów parametrów antropometrycznych pacjentów przed zabiegiem operacyjnym przedstawia tabela 5.1.1.

Tab. 5.1.1. Parametry antropometryczne badanych przed zabiegiem operacyjnym.

	Standard [n=54]	Immunomodulacja [n=45]	p
wzrost [cm] [średnia (SD)] [min - max]	167,4 (8,9) 150-187	167,7 (9,5) 150-193	$p^{\dagger}=0,439$
masa ciała przed operacją [kg] [średnia (SD)] [min - max]	70,4 (11,7) 52-107	69,3 (12,9) 43-107	$p^{\S}=0,795$
BMI przed operacją [kg/m²] [średnia (SD)] [min - max]	25,2 (3,9) 17,1-39,3	24,7 (4,2) 17,9-36,4	$p^{\S}=0,534$

$p^{\dagger}$ - test t-studenta,

$p^{\S}$ - test Manna-Whitneya.

Średnia masa ciała pacjentów zakwalifikowanych do badania wynosiła 69,9 kg (SD=12,2) i nie różniła się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami (70,4 kg vs 69,3 kg; $p=0,795$). Podobnie obie grupy nie różniły się wartościami BMI.

Ze względu na charakterystyczną dla raka żołądka utratę masy ciała wpływającą na stan odżywienia pacjentów, od osób włączonych do badania uzyskiwano także informacje o utracie masy ciała w okresie 3-6 miesięcy przed przyjęciem do szpitala (tabela 5.1.2).

Tab. 5.1.2. Utrata masy ciała przed zabiegiem operacyjnym w badanych grupach.

	Standard [n=54]	Immunomodulacja [n=45]	p
<i>Utrata masy ciała przed operacją [kg]</i> [średnia (SD)] [min - max]	8,2 (7,3) 0-25	6,0 (5,8) 0-20	p ^s =0,180
<i>Utrata masy ciała przed operacją [%]</i> [średnia (SD)] [min - max]	10,3 (8,9) 0-30,9	7,8 (7,0) 0-27,2	p ^s =0,156

p^s - test Manna-Whitneya.

Średnia utrata masy ciała u badanych wynosiła 7,1 kg (SD=6,6) i była nieco większa w grupie żywionej standardowo niż w grupie, u której zastosowano żywienie immunomodulujące. Jednak obserwowana różnica nie była statystycznie istotna.

Oceniając stan odżywienia pacjentów, wykonano u nich również pomiary tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała (tabela 5.1.3).

Tab. 5.1.3. Całkowita, beztłuszczowa i tłuszczowa masa ciała przed zabiegiem operacyjnym w badanych grupach.

	Standard [n=54]	Immunomodulacja [n=45]	p
<i>Beztłuszczowa masa ciała [kg]</i> [średnia (SD)] [min - max]	52,2 (8,1) 37,3-73,2	51,0 (10,1) 25,6-73,6	p [†] =0,247
<i>Tłuszczowa masa ciała [kg]</i> [średnia (SD)] [min - max]	18,3 (7,3) 6,2-50,3	18,4 (6,6) 7,5-35,0	p ^s =0,902

p[†] - test t-studenta dla jednorodnych wariancji; p^s - test Manna-Whitneya.

Zaobserwowano, że średnia wartość proporcji beztłuszczowej masy ciała wśród zakwalifikowanych do badania pacjentów była podobna i wynosiła w grupie standard (SD=8,1) oraz w grupie immuno (SD=10,1). Również tłuszczowa masa ciała niewiele się różniła (SD=7,3 vs SD=6,6). Zatem wartość beztłuszczowej oraz tłuszczowej masy ciała, podobnie jak inne badane parametry, nie różniła się znamiennej pomiędzy badanymi grupami.

Stan odżywienia chorych przed zabiegiem operacyjnym oceniono także wykorzystując test przesiewowy według Thorsdottir J. i wsp. (tabela 5.1.4).

Tab. 5.1.4. Ocena stanu odżywienia na podstawie ankiety Thorsdottir J. i wsp.

Ocena stanu odżywienia (n/%)	Standard	Immunomodulacja	p
<5 pkt	23 (42,6%)	26 (57,8%)	df =1
≥ 5 pkt	31(57,4%)	19 (42,2%)	p*=0,132

p* - test chi-kwadrat,

df - liczba stopni swobody

Ogółem kryteria niedożywienia w oparciu o ankietę spełniało 50 ogółu badanych pacjentów (50,5%), nieco więcej w grupie standard (57,4%) w porównaniu z grupą immunomodulacji (42,2%), ale różnica nie była statystycznie znamienne.

U pacjentów objętych badaniem oznaczano także poziom albumin w surowicy krwi (tabela 5.1.5).

Tab. 5.1.5. Stan odżywienia badanych przed zabiegiem operacyjnym w oparciu o pomiar stężenia albumin.

Albuminy	Standard [n=54]	Immuno-modulacja [n=45]	p
przed zabiegiem operacyjnym [g/dl] [średnia (SD)] [min - max]	3,7 (0,5) 2,8-4,7	4,0 (0,4) 2,9-4,8	p [†] =0,067
przed zabiegiem operacyjnym [n (%)] <2,5 g/dl 2,5-3,0 g/dl >3,0-3,5 g/dl >3,5 g/dl	- 2 (3,7%) 9 (16,7%) 43 (79,6%)	- 1 (2,2%) 5 (11,1%) 39 (86,7%)	p [#] =0,673

p[†] - test t-studenta,p[#] - test dokładny Fishera.

Poziom stężenia albumin przed operacją niewiele się różnił pomiędzy badanymi grupami, nieco wyższy był w grupie zakwalifikowanej do żywienia immunomodulującego, różnica nie była statystycznie istotna. Pośród chorych w grupie standard wg klasyfikacji Szczygła było 3,7% umiarkowanie niedożywionych pacjentów i 16,7% lekko niedożywionych. Natomiast w grupie immunomodulacji, niedożywienie umiarkowane stwierdzono u 2,2% chorych, natomiast niedożywienie lekkiego stopnia u 11,1% pacjentów.

Na podstawie wyników badania morfologicznego krwi obliczono całkowitą liczbę limfocytów (tabela 5.1.6). Informacje wyjściowe na temat całkowitej liczby limfocytów dostępne były dla 48 osób z grupy chorych, którzy otrzymali żywienie standardowe oraz 40 osób, którym podawano żywienie immunomodulujące.

Tab. 5.1.6. Stan odżywienia badanych przed zabiegiem operacyjnym w oparciu o pomiar całkowitej liczby limfocytów (CLL).

Całkowita liczba limfocytów CLL	Standard	Immuno- modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i> [CLL / 1 mm³] [średnia (SD)] [min - max]	[n=48] 1742 (760) 123-4246	[n=40] 1548 (826) 122-3309	 $p^{\dagger}=0,127$
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i> [n, (%)] < 800 /1 mm ³ <1200 /1 mm ³ 1200-1500 /1 mm ³ >1500 /1 mm ³	 - 9 (18,8%) 11 (22,9%) 28 (58,3%)	 - 12 (30,0%) 6 (15,0%) 22 (55,0%)	 $df=2$ $p^{\#}=0,385$

$p^{\dagger}$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji,

$p^{\#}$ - test dokładny Fishera,

df - liczba stopni swobody.

Średnia całkowita liczba limfocytów była mniejsza w grupie immunomodulacji w porównaniu do grupy standard, jednak obserwowana różnica nie była statystycznie istotna (1548 vs 1742 /mm³; $p=0,127$). Według klasyfikacji Szczygła niedożywienie umiarkowanego stopnia wystąpiło u 18,8% chorych w grupie standard oraz 30,0% w grupie immunomodulacji. Niedożywienie lekkiego stopnia stwierdzono u 22,9% w grupie standard i 15,0% w grupie immunomodulacji.

Po analizie uzyskanych danych można stwierdzić, że nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w parametrach stanu odżywienia chorych przed operacją pomiędzy grupą pacjentów, u których po operacji zastosowano żywienie immunomodulujące, a grupą zakwalifikowaną do żywienia standardowego.

Na podstawie oznaczonych wybranych parametrów stanu odżywienia oraz ustalonych kryteriów, dokonano oceny stanu odżywienia celem wyodrębnienia grupy chorych z niedożywieniem przed zabiegiem operacyjnym (tabela 5.1.7).

Tab. 5.1.7. Niedożywienie u badanych przed zabiegiem operacyjnym w oparciu o pomiar stężenia albumin, całkowitej liczby limfocytów oraz stopnia utraty masy ciała.

	Standard [n=54]	Immunomodulacja [n=45]	p
ALBUMINY <i>przed zabiegiem operacyjnym [n (%)]</i>			
<i>prawidłowo odżywieni (>3,5 g/dl)</i>	43 (79,6%)	39 (86,7%)	<i>df=1</i> <i>p*=0,355</i>
<i>niedożywieni (≤3,5 g/dl)</i>	11 (20,4%)	6 (13,3%)	
CLL <i>przed zabiegiem operacyjnym [n, (%)]</i>			
<i>prawidłowo odżywieni (>1500 /1 mm³)</i>	28 (58,3%)	22 (55,0%)	<i>df=1</i> <i>p*=0,753</i>
<i>niedożywieni (≤1500 /1 mm³)</i>	20 (41,7%)	18 (45,0%)	
UTRATA MASY CIAŁA <i>przed zabiegiem operacyjnym [n, (%)]</i>			
<i>do 5%</i>	17 (31,5%)	20 (44,4%)	<i>df=1</i> <i>p*=0,184</i>
<i>>5%</i>	37 (68,5%)	25 (55,6%)	

p* - test chi-kwadrat,

df - liczba stopni swobody.

Na podstawie poziomu albumin, większy odsetek chorych niedożywionych stanowili pacjenci w grupie zakwalifikowanej do żywienia standardowego (odpowiednio 20,4% i 13,3%). Wyniki oznaczeń CLL (dostępne dla 48 osób z grupy standard oraz 40 pacjentów z grupy immunomodulacji), wykazały również więcej niedożywionych pacjentów w grupie standard – 20 osób (41,7%) niż w grupie immunomodulacji – 18 badanych (45,0%). Na podstawie procentowej utraty masy ciała, w grupie standard chorzy stanowili 68,5%, natomiast w grupie pacjentów zakwalifikowanych do diety wspomagającej odporność było 55,6% chorych niedożywionych.

Biorąc pod uwagę ustalone kryteria stanu niedożywienia, wyselekcjonowano grupę chorych z niedożywieniem (tabela 5.1.8). Pacjentów zakwalifikowano do grupy niedożywionych, jeśli spełniali co najmniej dwa spośród następujących kryteriów:

- stężenie albumin w surowicy krwi 3,5-2,5 g/dl,
- całkowita liczba limfocytów 1500-800 /mm³,
- niezamierzona utrata masy ciała w czasie ostatnich 3-6 miesięcy powyżej 5% całkowitej masy ciała.

Tab. 5.1.8. Charakterystyka stanu odżywienia w badanych grupach.

	Standard [n=54]	Immunomodulacja [n=45]	p
stan odżywienia [n, (%)]			
-prawidłowo odżywieni	34 (63,0%)	34 (75,6%)	$df=1$ $p^*=0,179$
-niedożywieni	20 (37,0%)	11 (24,4%)	

p^* - test chi-kwadrat,

df - liczba stopni swobody.

Ogółem w grupie osób objętej badaniem powyższe kryteria niedożywienia spełniało 31 pacjentów (31%). Pomimo że odsetek osób niedożywionych był nieco wyższy w grupie standard, w porównaniu do grupy immunomodulacji, to obserwowana różnica nie była statystycznie istotna.

5.2. Stan odżywienia chorych po zabiegu operacyjnym

Zgodnie z protokołem badania u wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania po zabiegu operacyjnym, wykonywano pomiary parametrów stanu odżywienia.

W 7 dobie po zabiegu u pacjentów wykonywano również pomiar całkowitej tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała. Dane o całkowitej masie ciała zebrano dla wszystkich 99 chorych, natomiast pomiary tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała wykonano u 97 pacjentów. Braki danych wynikały z niedokonanego pomiaru z powodu ciężkiego stanu klinicznego chorych.

Dane dotyczące zmiany masy ciała po operacji przedstawia poniżej tabela 5.2.1.

Tab. 5.2.1. Masa ciała w 7 dobie po zabiegu operacyjnym w badanych grupach.

	Standard [n=54]	Immunomodulacja [n=45]	p
<i>masa ciała po zabiegu [kg]</i> [średnia (SD)] [min - max]	69,5 (11,3) 51-103	68,1 (12,0) 41-102	$p^\dagger=0,290$
<i>utrata masy ciała w czasie hospitalizacji [kg]</i> [średnia (SD)] [min - max]	1,0 (2,6) -7,0 do 6,0	1,2 (1,9) -4,0 do 6,0	
<i>utrata masy ciała w czasie hospitalizacji [%]</i> [średnia (SD)] [min - max]	1,3 (4,0) -12,1 do 9,5	1,5 (2,8) -6,5 do 8,2	$p^s=0,880$

$p^\dagger$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji,

p^s - test Manna-Whitneya.

Średnia utrata całkowitej masy ciała u chorych w 7 dobie po operacji – resekcji żołądka, z powodu nowotworu tego narządu, wynosiła 1,1 kg (SD=2,3). Największa obserwowana utrata masy ciała wynosiła 6 kg, natomiast u 18 objętych badaniem osób (18,2%) zaobserwowano zwiększenie masy ciała w tym czasie, co prawdopodobnie miało związek z podażą płynów drogą dożylną.

W grupie chorych objętych badaniem wykonano także pomiary beztłuszczowej i tłuszczowej masy ciała (tabela 5.2.2).

Tab. 5.2.2. Beztłuszczowa masa ciała (wyrażona w kg) przed zabiegiem oraz w 7 dobie po zabiegu w badanych grupach.

	Standard [n=54]	Immuno- modulacja [n=45]	p
<i>Beztłuszczowa masa ciała przed zabiegiem [kg]</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=54] 52,2 (8,1) 37,3-73,2	[n=45] 51,0 (10,1) 25,6-73,6	$p^{\dagger}=0,247$
<i>Beztłuszczowa masa ciała po zabiegu [kg]</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=52] 52,5 (8,0) 33,6-68,7	[n=45] 50,6 (10,0) 25,8-72,6	$p^{\dagger}=0,149$
	$p^{\dagger\dagger}=0,489$	$p^{\dagger\dagger}=0,085$	
<i>Ubytek beztłuszczowej masy ciała [kg]</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=52] 0,01 (3,2) -7,2 do 11,0	[n=45] 0,40 (1,9) -5,0 do 4,1	$p^{\S}=0,283$

$p^{\dagger}$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji; $p^{\S}$ - test Manna-Whitneya,

$p^{\dagger\dagger}$ - test t-studenta dla prób powiązanych,

$p^{\S}$ - test Manna-Whitneya.

Zaobserwowano, że beztłuszczowa masa ciała wyrażona w kg nie różniła się znacząco pomiędzy badanymi grupami, wynosząc odpowiednio 52,2 kg w grupie standard oraz 51,0 kg w grupie immunomodulacji. W 7 dobie po zabiegu operacyjnym również nie występowały istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, jednak w porównaniu do stanu przed zabiegiem, obserwowano niewielki ubytek tej masy wynoszący średnio 0,01 kg w grupie standardowej oraz 0,40 kg w grupie immunomodulacji.

Przeanalizowano także wyniki pomiaru beztłuszczowej masy ciała wyrażonej w % całkowitej masy ciała (tabela 5.2.3.).

Tab. 5.2.3. Beztłuszczowa masa ciała (wyrażona w %) przed zabiegiem oraz w 7 dobie po zabiegu w badanych grupach.

	Standard [n=54]	Immuno- modulacja [n=45]	p
Beztłuszczowa masa ciała przed zabiegiem [%] [średnia (SD)] [min – max]	74,5 (7,5) 53,0-88,9	73,6 (7,5) 56,9-87,7	$p^{\dagger}=0,262$
Beztłuszczowa masa ciała po zabiegu [%] [średnia (SD)] [min – max]	[n=52] 75,3 (7,7) 54,2-88,9	[n=45] 74,2 (8,0) 54,8-91,4	$p^s=0,401$
	$p^{##}=0,002$	$p^{\dagger\dagger}=0,050$	
Ubytek beztłuszczowej masy ciała [%] [średnia (SD)] [min – max]	[n=52] -0,96 (4,1) -13,4 do 11,0	[n=45] -0,66 (3,0) -9,8 do 6,2	$p^s=0,389$

$p^{\dagger}$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji; p^s - test Manna-Whitneya,
 $p^{##}$ - test Wilcozona (dla prób powiązanych); $p^{\dagger\dagger}$ - test t-studenta dla prób powiązanych.

Parametr ten też nie różnicował wyjściowo badanych grup. W 7 dobie po zabiegu zaobserwowano statystycznie istotny wzrost beztłuszczowej masy ciała wyrażonej w %, zarówno w grupie standardowej, jak i w grupie immunomodulacji. Średnio masa ta wzrosła o 0,96% w grupie standardowej oraz o 0,66% w grupie z żywieniem immunomodulującym. Obie grupy nie różniły się statystycznie stopniem zmiany.

Badano również tłuszczową masę ciała w wartościach bezwzględnych (tabela 5.2.4.).

Tab. 5.2.4. Tłuszczowa masa ciała (wyrażona w kg) przed zabiegiem oraz w 7 dobie po zabiegu w badanych grupach.

	Standard [n=54]	Immuno- modulacja [n=45]	p
Tłuszczowa masa ciała przed zabiegiem [kg] [średnia (SD)] [min - max]	18,3 (7,3) 6,2-50,3	18,4 (6,6) 7,5-35,0	$p^s=0,902$
Tłuszczowa masa ciała po zabiegu [kg] [średnia (SD)] [min - max]	[n=52] 17,6 (7,2) 6,5-47,0	[n=45] 17,6 (6,4) 5,3-33,4	$p^s=0,696$
	$p^{##}=0,001$	$p^{##}=0,011$	
Ubytek tłuszczowej masy ciała [kg] [średnia (SD)] [min - max]	[n=52] 0,94 (3,2) -8,2 do 10,2	[n=45] 0,81 (2,2) -4,6 do 7,7	$p^s=0,715$

p^s - test Manna-Whitneya,
 $p^{##}$ - test Wilcozona (dla prób powiązanych).

Zaobserwowano, że średnie wartości tłuszczowej masy ciała przed zabiegiem operacyjnym wynosiły: 18,3 kg w grupie standard oraz 18,4 kg w grupie immunomodulacji. W okresie do 7 doby po zabiegu, zaobserwowano statystycznie istotny ubytek tej masy, wynoszący średnio 0,94 kg w grupie standardowej oraz 0,81 kg w grupie immunomodulacji (tabela 5.2.5.). Obie grupy nie różniły się pomiędzy sobą wielkością obserwowanego ubytku tłuszczowej masy ciała.

Badano także tłuszczową masę ciała wyrażoną w % całkowitej masy ciała (tabela 5.2.5.).

Tab. 5.2.5. Tłuszczowa masa ciała (wyrażona w %) przed zabiegiem oraz w 7 dobie po zabiegu w badanych grupach.

	Standard [n=54]	Immuno- modulacja [n=45]	p
<i>Tłuszczowa masa ciała przed zabiegiem [%]</i> [średnia (SD)] [min - max]	25,5 (7,5) 11,1-47	26,4 (7,5) 12,3-43,1	$p^{\dagger}=0,262$
<i>Tłuszczowa masa ciała po zabiegu [%]</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=52] 24,7 (7,7) 11,1-45,8	[n=45] 25,8 (8,0) 8,6-45,2	$p^{\S}=0,401$
	$p^{##}=0,002$	$p^{\dagger\dagger}=0,074$	
<i>Ubytek tłuszczowej masy ciała [%]</i> <i>[średnia (SD)]</i> <i>[min - max]</i>	[n=52] 0,96 (4,1) -11,0 do 13,4	[n=45] 0,66 (3,0) -6,2 do 9,8	$p^{\S}=0,382$

$p^{\dagger}$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji; $p^{\S}$ - test Manna-Whitneya,

$p^{##}$ - test Wilcozona (dla prób powiązanych); $p^{\dagger\dagger}$ - test t-studenta dla prób powiązanych.

Stwierdzono, że tłuszczowa masa ciała wyrażona w % całkowitej masy ciała przed zabiegiem operacyjnym, stanowiła 25,5 % masy ciała chorych z grupy standard oraz 26,4% masy ciała chorych z grupy immunomodulacji. Obserwowana niewielka różnica nie była statystycznie istotna. W 7 dobie po zabiegu operacyjnym zaobserwowano statystycznie istotny ubytek tłuszczowej masy ciała wyrażonej w % w grupie standard (25,5% vs 24,7%, $p=0,002$: średni ubytek 0,96%). Natomiast ubytek obserwowany w grupie immunomodulacji był nieco mniejszy, a obserwowana różnica między stanem przed operacją a 7 dobą po operacji nie była statystycznie istotna.

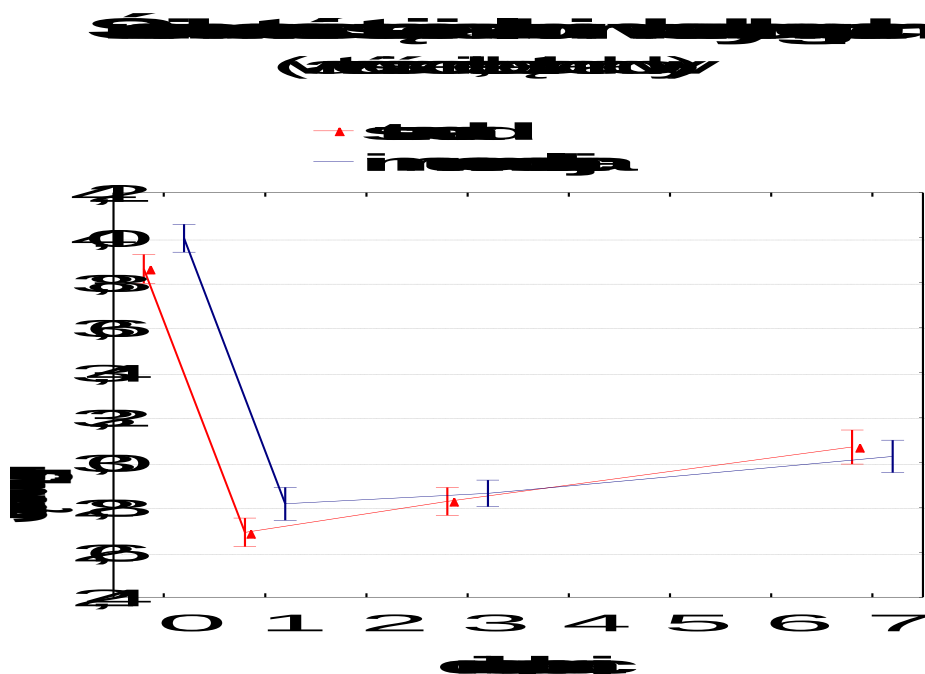
Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w ocenie całkowitej beztłuszczowej i tłuszczowej masy ciała pomiędzy badanymi grupami. Zmiana składu masy ciała i samej masy ciała była niezależna od rodzaju zastosowanego żywienia.

Po zabiegu operacyjnym w 1, 3 i 7 dobie oceniano także stężenie albumin w surowicy krwi. Poziom albumin zarówno przed, jak i po zabiegu przedstawia tabela 5.2.6. oraz rycina 5.2.1.

Tab. 5.2.6. Poziom stężenia albumin przed i po zabiegu operacyjnym.

Albuminy	Standard	Immunomodulacja	p
przed zabiegiem operacyjnym [g/dl] [średnia (SD)] [min - max]	[n=54] 3,7 (0,5) 2,8-4,7	[n=45] 4,0 (0,4) 2,9-4,8	$p^{\dagger}=0,067$
w 1 dobie po zabiegu operacyjnym [g/dl] [średnia (SD)] [min - max]	[n=53] 2,7 (0,5) 1,7-3,9	[n=44] 2,8 (0,5) 1,7-4,1	$p^{\dagger}=0,095$
w 3 dobie po zabiegu operacyjnym [g/dl] [średnia (SD)] [min - max]	[n=53] 2,8 (0,5) 1,8-3,7	[n=45] 2,9 (0,4) 2,1-3,9	$p^{\dagger}=0,340$
w 7 dobie po zabiegu operacyjnym [g/dl] [średnia (SD)] [min - max]	[n=54] 3,1 (0,6) 2,0-4,0	[n=45] 3,0 (0,5) 2,0-4,0	$p^{\dagger}=0,347$

$p^{\dagger}$ - test t-studenta.



Ryc. 5.2.1. Średnie wartości stężenia albumin w badanych grupach.

Test t-studenta dla jednorodnych wariancji; obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom błędów standardowych.

Średnie stężenia albumin po operacji u badanych pacjentów były niższe niż wartości przed zabiegiem. W 7 dniu po operacji średni ubytek poziomu albumin w odniesieniu do stanu przed zabiegiem był większy w grupie immunomodulującej, w porównaniu do grupy standard (0,97 vs 0,79 g/dl; $p=0,032$). Porównując średnie stężenia albumin w pierwszym, trzecim i siódmym dniu od zabiegu operacyjnego w badanych grupach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

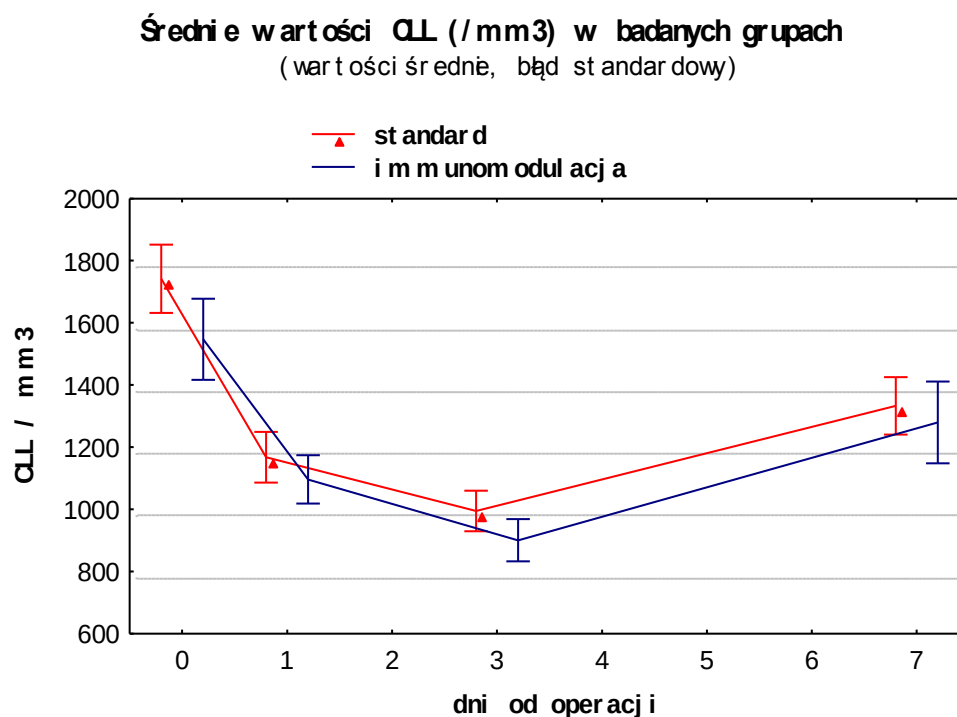
Obliczono również wartość całkowitej liczby limfocytów u chorych po zabiegu operacyjnym. Wyniki przed, jak i po zabiegu przedstawiono w tabeli 5.2.7. oraz na rycinie 5.2.2.

Tab. 5.2.7. Stan odżywienia badanych w oparciu o pomiar CLL.

Całkowita liczba limfocytów CLL	Standard	Immuno- modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i> <i>[CLL / 1 mm³]</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=48] 1742 (760) 123-4246	[n=40] 1548 (826) 122-3309	 $p^{\dagger}=0,127$
<i>w 1 dobie po zabiegu</i> <i>operacyjnym [CLL / 1 mm³]</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=47] 1168 (559) 145-2585	[n=40] 1096 (493) 221-2610	 $p^{\S}=0,501$
<i>w 3 dobie po zabiegu</i> <i>operacyjnym [CLL / 1 mm³]</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=48] 995 (450) 369-2426	[n=41] 901 (433) 189-1925	 $p^{\S}=0,415$
<i>w 7 dobie po zabiegu</i> <i>operacyjnym [CLL / 1 mm³]</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=48] 1333 (639) 210-3494	[n=41] 1280 (841) 178-4316	 $p^{\S}=0,348$

$p^{\dagger}$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji,

$p^{\S}$ - test Manna-Whitneya.



Ryc. 5.2.2. Średnie wartości CLL (/mm³) w badanych grupach.

Test Manna-Whitneya; obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom błęd standardowego.

Całkowita liczba limfocytów po zabiegu operacyjnym, podobnie jak stężenie albumin, uległa obniżeniu. W pierwszym dniu wynosiła ona 1 168 w grupie standard i 1 096 w grupie immunomodulacji. W trzeciej dobie obserwowano dalsze zmniejszanie się całkowitej liczby limfocytów. W siódmej dobie stwierdzono poprawę parametrów CLL. Obserwowane różnice pomiędzy badanymi grupami w kolejnych dniach po zabiegu były niewielkie i statystycznie nieistotne. Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic w odsetku osób analizowanych kategorii odżywienia między porównywanymi grupami w poszczególnych dniach.

5.3. Wybrane parametry stanu klinicznego chorych w okresie pooperacyjnym

Przeanalizowano następujące parametry stanu klinicznego chorych w okresie okołoperacyjnym: poziom leukocytów w krwi obwodowej oraz temperaturę ciała.

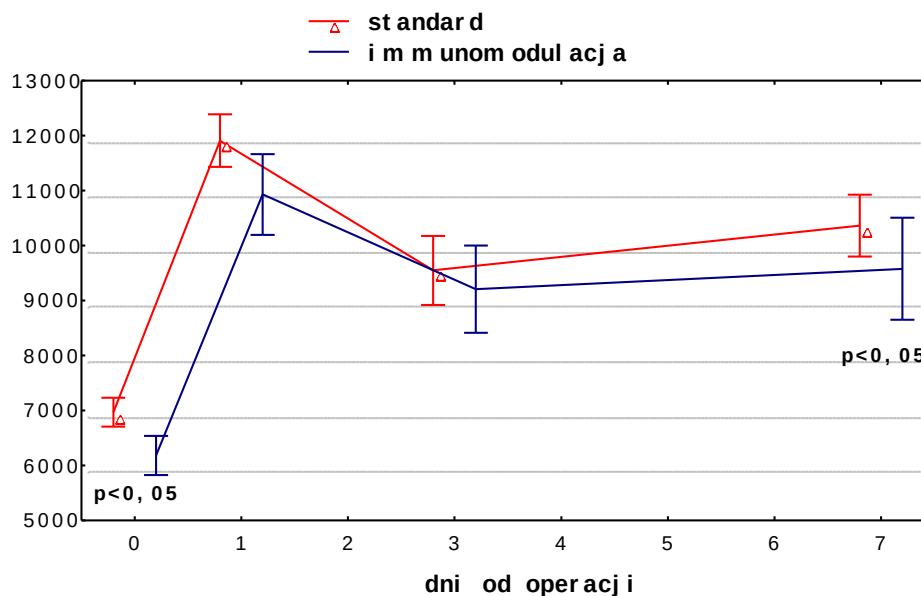
Poziom leukocytoz obserwowanych w grupie chorych objętej badaniem przed, jak i po zabiegu, przedstawia tabela 5.3.1. oraz rycina 5.3.1

Tab. 5.3.1. Wartości leukocytozy w poszczególnych dniach w badanych grupach.

Leukocytoza	Standard	Immunomodulacja	p
przed zabiegiem operacyjnym [/ mm^3] [średnia (SD)] [min - max]	[n=54] 6 968 (1 942) 3 500-10 800	[n=44] 6 180 (2 359) 1 083-16 460	$p^s=0,029$
w 1 dobie po zabiegu operacyjnym [/ mm^3] [średnia (SD)] [min - max]	[n=54] 11 911 (3503) 3 810-19 350	[n=45] 10 932 (4921) 3 170-33 080	$p^s=0,071$
w 3 dobie po zabiegu operacyjnym [/ mm^3] [średnia (SD)] [min - max]	[n=54] 9 550 (4616) 3 600 - 22 670	[n=45] 9 208 (5 328) 2 250 - 30 890	$p^s=0,603$
w 7 dobie po zabiegu operacyjnym [/ mm^3] [średnia (SD)] [min - max]	[n=54] 10 363 (4 119) 4 550 - 25 500	[n=44] 9 578 (6 164) 2 180 - 29 970	$p^s=0,049$

p^s - test Manna-Whitneya.

Średnie wartości leukocytozy (/ mm^3) w badanych grupach
(wartości średnie, błąd standardowy)

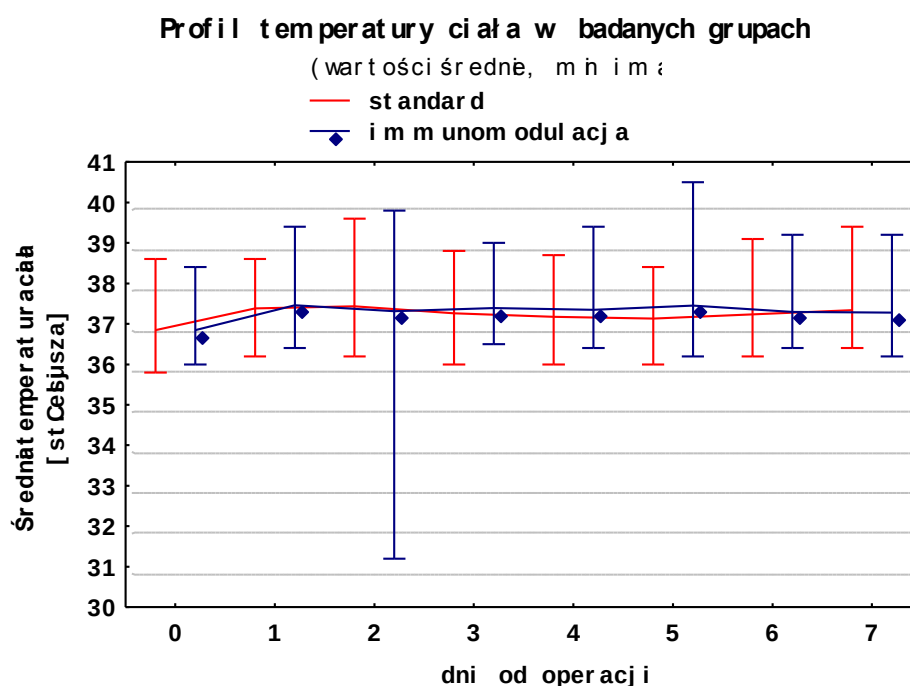


Ryc. 5.3.1. Średnie wartości leukocytozy (/ mm^3) w badanych grupach.

Test Manna-Whitneya; obserwowane na wykresie różnice średnic z pomiarów dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom błędu standardowego.

Po zabiegu operacyjnym zaobserwowano wzrost średnich wartości leukocytów ponad $10\ 000/\text{mm}^3$. W pierwszej dobie wartości te wynosiły odpowiednio $11\ 911/\text{mm}^3$ i $10\ 932/\text{mm}^3$. Po niewielkim spadku średnich wartości w 3 dobie po zabiegu, leukocytoza ponownie wzrosła w siódmej dobie, przy czym poziomy obserwowane w grupie immunomodulacji były niższe niż w grupie standard ($9\ 578$ vs $10\ 363/\text{mm}^3$; $p=0,049$).

U osób objętych badaniem prowadzono również kontrolę temperatury ciała. Analizie poddano poziom temperatury przez okres 7 dni po zabiegu operacyjnym na podstawie średniej, wynikającej z najwyższej wartości temperatury pacjenta w każdym kolejnym dniu wykonywanych pomiarów (rycina 5.3.2.).



Ryc. 5.3.2. Profil temperatury ciała w badanych grupach.

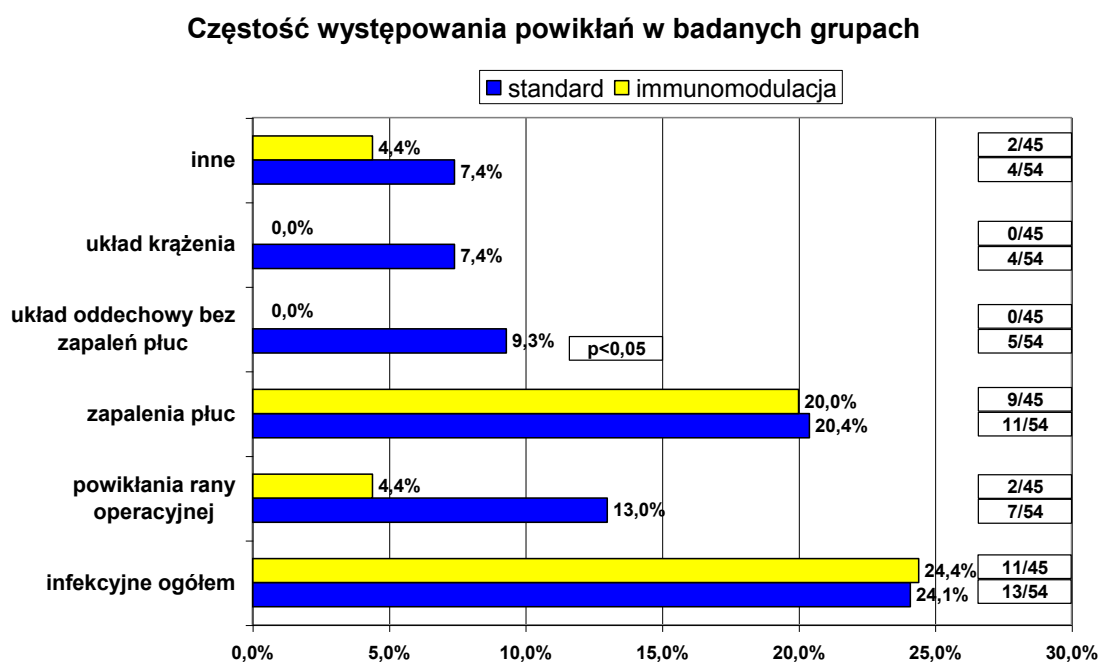
Test Manna-Whitneya; obserwowane na wykresie różnice nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartości minimalnej i maksymalnej.

W okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących temperatury pomiędzy porównywanymi grupami. Średnie wartości temperatury ciała przed zabiegiem operacyjnym wynosiły $36,8^{\circ}\text{C}$ w obu grupach. W okresie pooperacyjnym średnie wartości

przekraczały 37°C i były nieco większe w grupie immunomodulacji. Obserwowane różnice nie były jednak statystycznie istotne.

5.4. Powikłania pooperacyjne

U pacjentów objętych badaniem w okresie pooperacyjnym monitorowano także rodzaj oraz częstość występowania powikłań, które przedstawia wykres 5.4.1. oraz tabela 5.4.1. Ponieważ u jednego chorego dochodziło w niektórych przypadkach do więcej niż jednego powikłania, sumaryczna liczba powikłań, jako zdarzeń, była większa.



Ryc. 5.4.1. Częstość występowania powikłań w badanych grupach.

Tab. 5.4.1. Typ powikłań po zabiegu operacyjnym w badanych grupach.

Liczba chorych z powikłaniami	Razem [n=99]	Standard [n=54]	Immuno-modulacja [n=45]	p
<i>powikłania infekcyjne ogółem [n, (%)]</i>	24 (24,2%)	13 (24,1%)	11 (24,4%)	$df=1$ $p^*=0,966$
<i>powikłania rany [n, (%)]</i>	9 (9,1%)	7 (13,0%)	2 (4,4%)	$p^{\#}=0,131$
<i>zapalenia płuc [n, (%)]</i>	20 (20,2%)	11 (20,4%)	9 (20,0%)	$df=1$ $p^*=0,964$
<i>powikłania układu oddechowego bez zapalenia płuc [n, (%)]</i>	5 (5,1%)	5 (9,3%)	0	$p^{\#}=0,044$
<i>powikłania układu krążenia [n, (%)]</i>	4 (4,0%)	4 (7,4%)	0	$p^{\#}=0,084$
<i>inne powikłania [n, (%)]</i>	6 (6,1%)	4 (7,4%)	2 (4,4%)	$p^{\#}=0,429$

p^* - test chi-kwadrat; df - liczba stopni swobody,

$p^{\#}$ - test dokładny Fishera.

Ogółem powikłania zaobserwowano u 28 (28,3%) spośród 99 objętych badaniem pacjentów. Częstość występowania powikłań ogółem była mniejsza w grupie immunomodulacji w porównaniu do grupy standardowej, obserwowana różnica nie była statystycznie istotna (26,7% vs 29,6%; $p=0,744$).

Najczęstszymi powikłaniami były powikłania infekcyjne, które występowały u 24,2% badanych, w porównywalnej ilości u chorych z żywieniem immunomodulującym (24,4%) i żywionych standardowo (24,1%). Podobnie nie obserwowano różnic w częstości występowania zapaleń płuc. W grupie immunomodulacji zdecydowanie rzadziej występowały natomiast inne powikłania układu oddechowego (po wyłączeniu zapaleń płuc) - 0% vs 9,3%; $p=0,044$. Także powikłania ze strony układu krążenia (0% vs 7,4%) i powikłania rany operacyjnej (4,4% vs 13,0%) występowały rzadziej w grupie immunomodulacji, ale obserwowane różnice nie były statystycznie istotne.

Mając na uwadze, że korzystny wpływ żywienia immunomodulującego na powikłania może być zależny od czasu, przeanalizowano także ilość powikłań w porównywanych grupach, które wystąpiły od 7 doby po zabiegu operacyjnym (tabela 5.4.2).

Tab. 5.4.2. Typ powikłań od 7 doby po zabiegu operacyjnym w badanych grupach.

Liczba chorych z powikłaniami	Razem [n=85]	Standard [n=47]	Immuno-modulacja [n=38]	p
<i>powikłania ogółem [n, (%)]</i>	14 (16,5%)	9 (19,2%)	5 (13,2%)	$df=1$ $p^*=0,459$
<i>powikłania infekcyjne [n, (%)]</i>	13 (15,3%)	8 (17,0%)	5 (13,2%)	$df=1$ $p^*=0,623$
<i>powikłania rany [n, (%)]</i>	2 (2,4%)	2 (4,3%)	0	$p^{\#}=0,303$
<i>zapalenia płuc [n, (%)]</i>	10 (11,8%)	6 (12,8%)	4 (10,5%)	$p^{\#}=0,512$
<i>powikłania układu oddechowego bez zapalenia płuc [n, (%)]</i>	3 (3,5%)	3 (6,4%)	0	$p^{\#}=0,164$
<i>powikłania układu krążenia [n, (%)]</i>	4 (4,7%)	4 (8,5%)	0	$p^{\#}=0,088$
<i>inne powikłania [n, (%)]</i>	5 (5,9%)	4 (8,5%)	1 (2,6%)	$p^{\#}=0,253$

p^* - test chi-kwadrat; df - liczba stopni swobody,
 $p^{\#}$ - test dokładny Fishera.

W dokonanej analizie powikłań od 7 doby po operacji zwraca uwagę fakt, że wszystkie rodzaje powikłań branych pod uwagę występowały rzadziej w grupie immunomodulacji, jednak obserwowane różnice nie były statystycznie istotne.

Przeanalizowano także liczbę powikłań w stosunku do jednego pacjenta (tabela 5.4.3.).

Tab. 5.4.3. Liczba powikłań po zabiegu operacyjnym w badanych grupach.

	Razem [n=99]	Standard [n=54]	Immuno-modulacja [n=45]	p
<i>liczba powikłań [n, (%)]</i>				
0	71 (71,7%)	38 (70,4%)	33 (73,3%)	
1	8 (8,1%)	4 (7,4%)	4 (8,9%)	
2	11 (11,1%)	3 (5,6%)	8 (17,8%)	
3	4 (4,0%)	4 (7,4%)	0	
4	5 (5,1%)	5 (9,3%)	0	$p^{\#}=0,022$

$p^{\#}$ - test dokładny Fishera.

Zaobserwowano, że w grupie immunomodulacji był nieco większy odsetek osób bez powikłań (73,3% vs 70,4%). W grupie tej najczęściej stwierdzono dwa powikłania, podczas gdy w grupie standardowej 7,4% osób miało trzy powikłania, a 9,3% - 5 powikłań. Obserwowane różnice w ilości obserwowanych powikłań były statystycznie istotne: $p=0,022$.

Śmiertelność wśród badanych wynosiła 3,03%. Wszyscy chorzy, u których nastąpił zgon, należeli do grupy zakwalifikowanej do żywienia standardowego. Jedna z osób umarła w 27 dobie od zabiegu operacyjnego w mechanizmie nagłego zatrzymania krążenia. U pozostałych dwóch chorych przyczyną zgonu była niewydolność krążeniowo-oddechowa. Drugi z pacjentów zmarł w 8 dobie, trzeci w 14 dobie. U wszystkich tych chorych od 7 doby pooperacyjnej rozpoznano zapalenie płuc.

Przeanalizowano także wpływ stanu odżywienia pacjentów przed zabiegiem operacyjnym na częstość występowania powikłań (tabela 5.4.4.).

Tab. 5.4.4. Typ powikłań po operacji w grupie chorych prawidłowo odżywionych i niedożywionych przed zabiegiem operacyjnym.

	Razem [n=99]	Prawidłowo odżywieni [n=68]	Niedożywieni [n=31]	p
<i>powikłania ogółem [n, (%)]</i>	28 (28,3%)	20 (29,4%)	8 (25,8%)	$df=1$ $p^*=0,712$
<i>Powikłania infekcyjne [n, (%)]</i>	24 (24,2%)	16 (23,5%)	8 (25,8%)	$df=1$ $p^*=0,806$
<i>powikłania rany [n, (%)]</i>	9 (9,1%)	6 (8,8%)	3 (9,7%)	$p^{\#}=0,579$
<i>zapalenia płuc [n, (%)]</i>	20 (20,2%)	12 (17,7%)	8 (25,8%)	$df=1$ $p^*=0,348$
<i>powikłania układu oddechowego bez zapalenia płuc [n, (%)]</i>	5 (5,1%)	2 (2,9%)	3 (9,7%)	$p^{\#}=0,175$
<i>powikłania układu krążenia [n, (%)]</i>	4 (4,0%)	0	4 (12,9%)	$p^{\#}=0,084$
<i>inne powikłania [n, (%)]</i>	6 (6,1%)	3 (4,4%)	2 (6,5%)	$p^{\#}=0,429$

p^* - test chi-kwadrat; df - liczba stopni swobody,

$p^{\#}$ - test dokładny Fishera.

Nie obserwowano większych różnic pomiędzy pacjentami odżywionymi prawidłowo i niedożywionymi w odsetku osób, u których występowały powikłania ogółem, powikłania infekcyjne i powikłania rany operacyjnej. Częściej w grupie osób niedożywionych obserwowano natomiast zapalenia płuc (25,8% vs 17,7%), powikłania układu oddechowego bez zapalenia płuc (9,7% vs 2,9%) oraz powikłania układu krążenia (12,9% vs 0,0%), jednak różnice te nie były statystycznie istotne.

Zbadano również, czy stan odżywienia pacjentów przed operacją wpływa na występowanie powikłań ogółem i powikłań infekcyjnych w okresie pooperacyjnym, z zależności od stosowanego w tym czasie sposobu żywienia (tabela 5.4.5.).

Tab. 5.4.5. Stan odżywienia a występowanie powikłań w grupach zastosowanego żywienia (standard, immunomodulacja) w okresie pooperacyjnym.

	Standard [n=54]		Immunomodulacja [n=45]	
	Prawidłowo odżywieni [n=34]	Niedożywieni [n=20]	Prawidłowo odżywieni [n=34]	Niedożywieni [n=11]
<i>powikłania ogółem [n, (%)]</i>	9 (26,5%)	7 (35,0%)	11 (32,4%)	1 (9,1%)
	$df=1$; $p^*=0,507$		$p^{\#}=0,129$	
<i>powikłania infekcyjne [n, (%)]</i>	7 (20,6%)	7 (35,0%)	9 (26,5%)	1 (9,1%)
	$df=1$; $p^*=0,243$		$p^{\#}=0,222$	

p^* - test chi-kwadrat; df - liczba stopni swobody; $p^{\#}$ - test dokładny Fishera.

W grupie standard u osób niedożywionych, w porównaniu do odżywionych prawidłowo, częściej występowały powikłania ogółem (35,0% vs 26,5%) oraz powikłania infekcyjne (35,0% vs 20,6%), różnice te nie były statystycznie istotne. W grupie immunomodulacji zaobserwowano sytuację odwrotną. U chorych niedożywionych, w porównaniu do osób prawidłowo odżywionych przed zabiegiem, rzadziej występowały powikłania ogółem (9,1% vs 32,4%) i powikłania infekcyjne (9,1% vs 26,5%), różnice nie były statystycznie istotne.

Wykonano również analizę występowania powikłań osobno w grupie osób prawidłowo odżywionych i niedożywionych przed operacją (tabela 5.4.6.).

Tab. 5.4.6. Zastosowane żywienie (standard, immunomodulacja) w okresie pooperacyjnym a występowanie powikłań w grupach odżywienia.

	Prawidłowo odżywieni [n=68]		Niedożywieni [n=31]	
	Standard [n=34]	Immuno- modulacja [n=34]	Standard [n=20]	Immuno- modulacja [n=11]
<i>powikłania ogółem [n, (%)]</i>	9 (26,5%)	11 (32,4%)	7 (35,0%)	1 (9,1%)
	$df=1$; $p^*=0,595$		$p^{\#}=0,124$	
<i>powikłania infekcyjne [n, (%)]</i>	7 (20,6%)	9 (26,5%)	7 (35,0%)	1 (9,1%)
	$df=1$; $p^*=0,567$		$p^{\#}=0,124$	

p^* - test chi-kwadrat; df - liczba stopni swobody; $p^{\#}$ - test dokładny Fishera.

Zaobserwowano, że w grupie chorych prawidłowo odżywionych, u których zastosowano żywienie immunomodulujące, częstość powikłań była nieco większa (około 6%) niż u chorych żywionych standardowo. Zdecydowanie większą różnicę w odsetku powikłań (rzędu 26%) na korzyść grupy żywionej preparatem immunomodulującym stwierdzono wśród pacjentów niedożywionych. Jednak obserwowane różnice ze względu na małe liczebności obserwowanych grup nie były statystycznie istotne.

Najczęstszym działaniem niepożądanym żywienia dojelitowego po każdej operacji są biegunki. Powikłanie to obserwowano również w grupach badawczych (tabela 5.4.7.).

Tab. 5.4.7. Występowanie biegunek po zabiegu operacyjnym w badanych grupach.

	Razem [n=99]	Standard [n=54]	Immuno- modulacja [n=45]	p
<i>Wystąpienie biegunki [n, (%)]</i>	18 (18,2%)	9 (16,7%)	9 (20,0%)	$df=1$ $p^*=0,669$
<i>czas trwania biegunek [dni] -w grupie osób z objawami [średnia, (SD)] min - max</i>	[n=18] 2,3 (1,2) 1-4	[n=9] 2,6 (1,1) 1-4	[n=9] 2 (1,2) 1-4	$p^{\dagger}=0,450$
<i>liczba stolców dziennie -w grupie osób z objawami [średnia, (SD)] min - max</i>	[n=18] 5,0 (1,8) 3-8	[n=9] 4,7 (1,7) 3-8	[n=9] 5,3 (1,9) 3-8	$p^{\dagger}=0,247$

p^* - test chi-kwadrat; df - liczba stopni swobody; $p^{\dagger}$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji.

Ogółem biegunki występowały u 18,2% chorych operowanych z powodu raka żołądka. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w ilości osób, u których zaobserwowano występowanie biegunek. Nie stwierdzono także istotnych różnic w średnim czasie trwania biegunek w obu badanych grupach oraz w średniej liczbie stolców biegunkowych dziennie.

W badanych grupach nie obserwowano innych objawów niepożądanych.

5.5. Parametry układu immunologicznego

W celu oceny potencjalnego wpływu żywienia immunomodulującego na funkcję układu immunologicznego chorych badano stężenia niektórych (wybranych) cytokin w surowicy oraz produkcję tych cytokin przez leukocyty jednojądrzaste krwi obwodowej. Pomiary wykonywano przed operacją oraz w 1, 3 i 7 dniu po zabiegu operacyjnym. Oznaczano stężenie IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 oraz TNF- α .

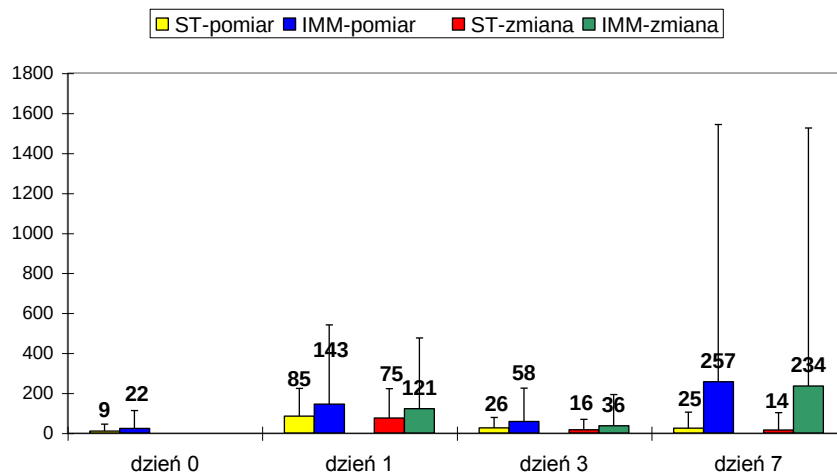
Stężenie cytokin badano w surowicy krwi chorych oraz w nadsączach hodowlanych, izolowanych z jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC), po stymulacji fitohemaglutyniną (PHA) lub lipopolisacharydem (LPS).

Kolejno w badaniach ustalono zależności pomiędzy poziomem cytokin, a stanem odżywienia pacjentów przed operacją oraz poziomem cytokin, a grupą chorych z powikłaniami. Podjęto też próbę określenia, czy poziom cytokin zbadany w początkowym okresie czasu po zabiegu operacyjnym może być predyktorem ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych.

5.5.1. Interleukina 6

Oznaczano stężenie IL-6 (rycina 5.5.1.1.). Wartości średnie interleukiny 6 w surowicy badanych chorych przed zabiegiem operacyjnym wynosiły 9 pg/ml w grupie chorych z żywieniem standardowym oraz 22 pg/ml w grupie pacjentów zakwalifikowanych do żywienia immunomodulującego. W pierwszej dobie po operacji zaobserwowano wzrost stężeń IL-6 do wartości odpowiednio 85 i 143 pg/ml. Kolejno w trzeciej dobie stężenie badanej cytokiny obniżyło się (odpowiednio w grupach 26 i 58 pg/ml). W siódmej dobie zaobserwowano wzrost poziomu IL-6 tylko w grupie immunomodulacji.

Średnie stężenia IL-6 w surowicy w badanych grupach



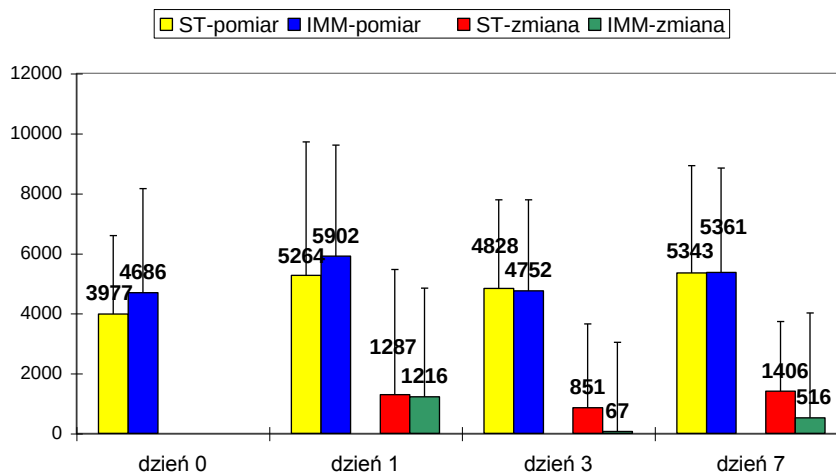
Ryc. 5.5.1.1. Średnie stężenia IL-6 w surowicy w badanych grupach.

ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); „wąsy” odpowiadają wartością odchylenia standardowego;

Analizując zmiany wartości stężeń IL-6 w porównaniu do poziomu wyjściowego (wartości przed zabiegiem operacyjnym), charakter zmian był podobny. Pomimo że wzrost stężeń oraz stopień zmian IL-6 był większy w grupie immunomodulacji we wszystkich obserwowanych dniach, różnice względem grupy standard nie były statystycznie istotne.

Ocena stężeń IL-6 w nadsączu komórkowym po stymulacji komórek jednojądrzastych przy pomocy PHA wykazała, że wartości średnie przed zabiegiem operacyjnym wynosiły 3 977 pg/ml w grupie standard oraz 4 686 pg/ml w grupie immunomodulacji. W pierwszym dniu po operacji obserwowano wzrost stężeń (odpowiednio do 5 264 pg/ml i 5 902 pg/ml), następnie obniżenie poziomu w 3 dobie i wzrost w 7 dobie po zabiegu operacyjnym do wartości 5 343 pg/ml w grupie standard i 5 361 pg/ml w grupie immunomodulacji (rycina 5.5.1.2.).

Średnie stężenia IL-6 po stymulacji PHA w badanych grupach



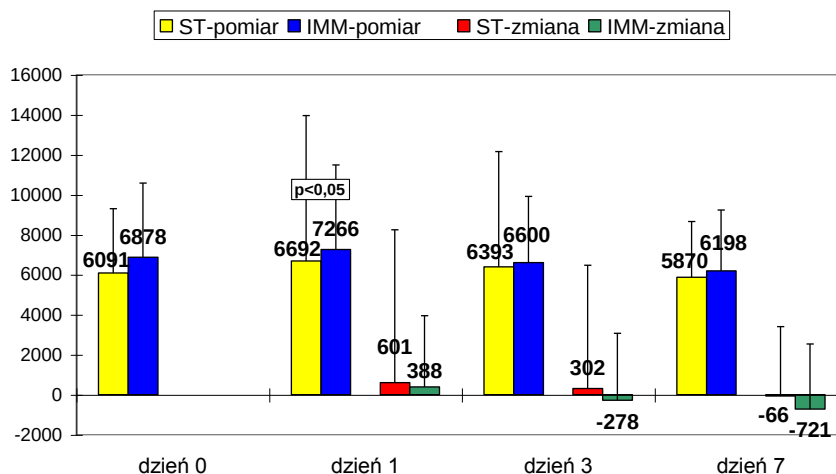
Ryc. 5.5.1.2. Średnie stężenia IL-6 po stymulacji PHA w badanych grupach.

ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); „wąsy” odpowiadają wartościom błędu standardowego;

Względem wartości wyjściowych w 3 i 7 dobie, stopień zmian badanej cytokiny był mniejszy w grupie immunomodulacji w porównaniu do grupy standard, jednak różnica ta nie była statystycznie istotna.

Następnie analizą objęto charakter zmian stężeń IL-6 w nadsączach hodowlanych izolowanych z PBMC po stymulacji LPS (rycina 5.5.1.3.). Przed zabiegiem operacyjnym wartości stężeń wynosiły średnio 6 091 pg/ml w grupie standard i 6 878 pg/ml w grupie immunomodulacji. W pierwszej dobie po operacji, stężenia wzrosły do wartości 6 692 pg/ml w grupie standard oraz 7 266 pg/ml w grupie immunomodulacji ($p < 0,05$). W kolejnych dobach po zabiegu operacyjnym nie obserwowano gwałtownych zmian i różnic pomiędzy grupami.

Średnie stężenia IL-6 po stymulacji LPS w badanych grupach



Ryc. 5.5.1.3. Średnie stężenia IL-6 po stymulacji LPS w badanych grupach.

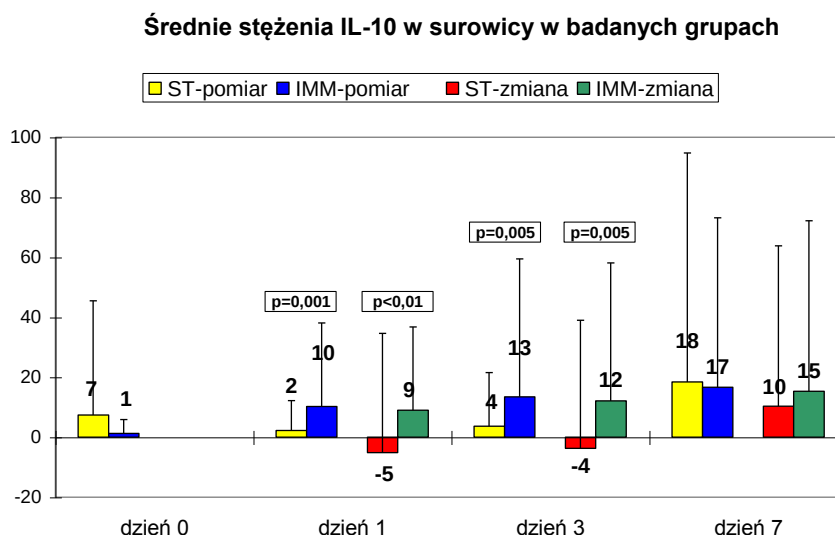
ST – grupa „standard”; IMM-grupa „immunomodulacji”; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); „wąsy” odpowiadają wartościom błędów standardowych;

W pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym wystąpił wzrost średnich wartości stężeń IL-6, w porównaniu do poziomów mierzonych przed zabiegiem operacyjnym. Następnie w kolejnych dniach zaobserwowano stopniowy spadek stężeń, który był większy w grupie immunomodulacji, jednak różnice nie były statystycznie istotne.

5.5.2. Interleukina 10

W objętej badaniem grupie chorych wykonano także pomiary stężeń interleukiny 10 (rycina 5.5.2.1.). Przed zabiegiem operacyjnym wartości średnie stężeń IL-10 w surowicy badanych chorych wynosiły 1 pg/ml w grupie immunomodulacji i 7 pg/ml w grupie standard. W pierwszej dobie po operacji w grupie standard zaobserwowano spadek poziomu tej cytokiny do wartości 2 pg/ml, natomiast w grupie immunomodulacji nastąpił wzrost do 10 pg/ml i obserwowana różnica była istotna statystycznie ($p=0,001$). Wyższy poziom IL-10 w surowicy krwi w grupie immunomodulacji, w porównaniu do grupy odżywianej standardowo, obserwowano także w 3 dobie po zabiegu (immunomodulacja vs standard: 13

pg/ml vs 4 pg/ml; $p=0,005$). W 7 dobie po zabiegu średnie wartości stężeń IL-10 były podobne, wynosząc odpowiednio 17 pg/ml i 18 pg/ml.



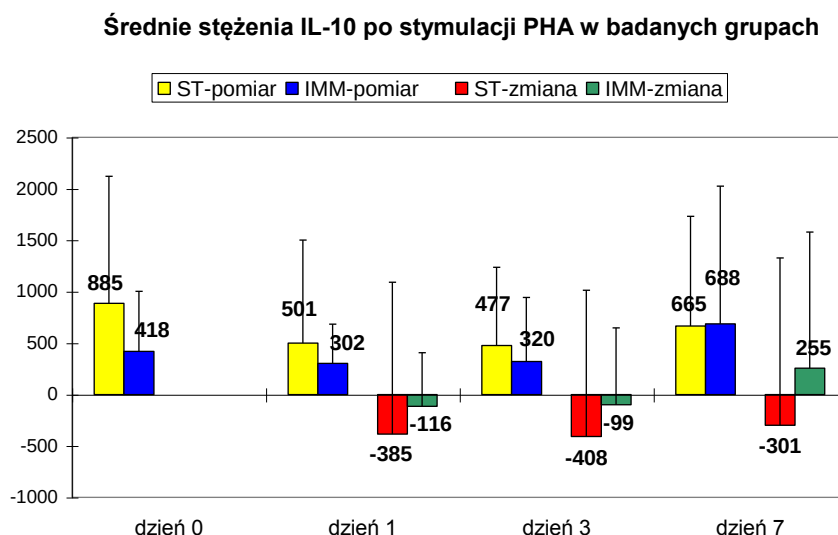
Ryc. 5.5.2.1. Średnie stężenia IL-10 w surowicy w badanych grupach.

ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); „wąsy” odpowiadają wartościom błędów standardowych;

Porównując stopień zmian stężeń IL-10 w surowicy chorych względem wartości sprzed zabiegu operacyjnego, zaobserwowano stały wzrost tych wartości w grupie immunomodulacji w stosunku do grupy standard; osiągając wartość statystyczną w 1 dobie (-5 vs 9 pg/ml, $p<0,001$) oraz w 3 dobie (-4 vs 12 pg/ml, $p=0,005$). W grupie standard wzrost stężeń IL-10 nastąpił dopiero w 7 dobie.

Badano także, w jaki sposób w odpowiedzi na uraz operacyjny zmieniają się wartości stężeń IL-10 po stymulacji hodowli jednojądrzastych komórek krwi obwodowej – fitohemaglutyniną w grupach chorych, u których zastosowano w okresie pooperacyjnym żywienie standardowe i immunomodulujące (rycina 5.5.2.2.). Przed zabiegiem operacyjnym średnie stężenia IL-10 wynosiły 885 pg/ml w grupie standardowej oraz 418 pg/ml w grupie immunomodulacji. W pierwszej dobie po operacji zaobserwowano w obu badanych grupach spadek średnich wartości IL-10 (odpowiednio do 501 pg/ml i 302 pg/ml), który w trzeciej

dobie nadal pogłębiał się, szczególnie w grupie standard. W 7 dobie po zabiegu zarówno w grupie standard, jak i immunomodulacji zaobserwowano tendencję wzrastającą.



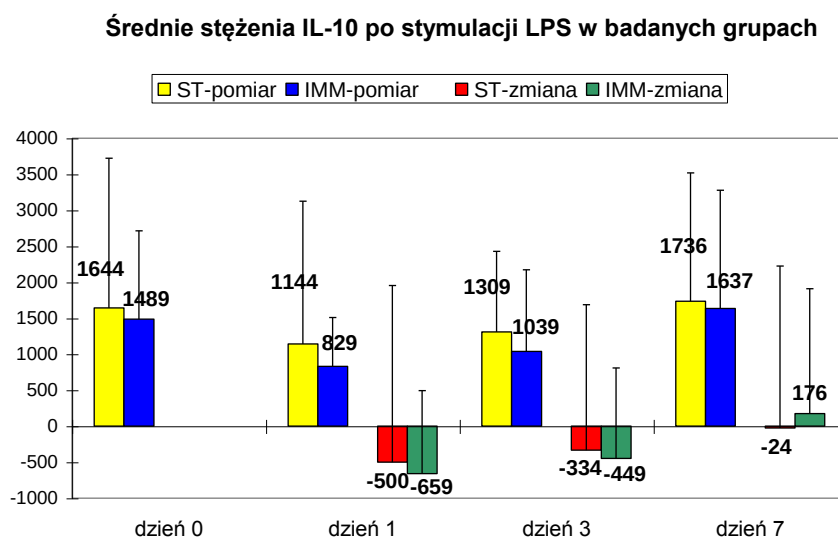
Ryc. 5.5.2.2. Średnie stężenia IL-10 po stymulacji PHA w badanych grupach.

ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); „wąsy” odpowiadają wartościom błędów standardowych;

Analizując stopień zmian względem wartości wyjściowych sprzed zabiegu operacyjnego zaobserwowano, że do 7 doby poziomy IL-10 były podobne – niższe niż przed operacją w obydwu badanych grupach. Różnice natomiast zaobserwowano w 7 dobie po operacji tylko w grupie immunomodulacji.

Przeanalizowano także zmiany stężeń IL-10 w nadsączach hodowlanych po stymulacji hodowli PBMC lipopolisacharydem (rycina 5.5.2.3.). Przed zabiegiem operacyjnym średnie stężenia IL-10 wynosiły 1644 pg/ml w grupie standard oraz 1 489 pg/ml w grupie immunomodulacji. W pierwszej dobie po operacji zaobserwowano w obu badanych grupach spadek średnich wartości stężeń IL-10 (odpowiednio do 1 144 pg/ml i 829 pg/ml). W trzeciej dobie nastąpił wzrost stężeń, w grupie standard wynosił 1 309 pg/ml oraz 1 039 pg/ml

w grupie immunomodulacji. W 7 dobie po zabiegu, zarówno w grupie standard jak i immunomodulacji nadal obserwowano niewielką tendencję wzrastającą.



Ryc. 5.5.2.3. Średnie stężenia IL-10 po stymulacji LPS w badanych grupach.

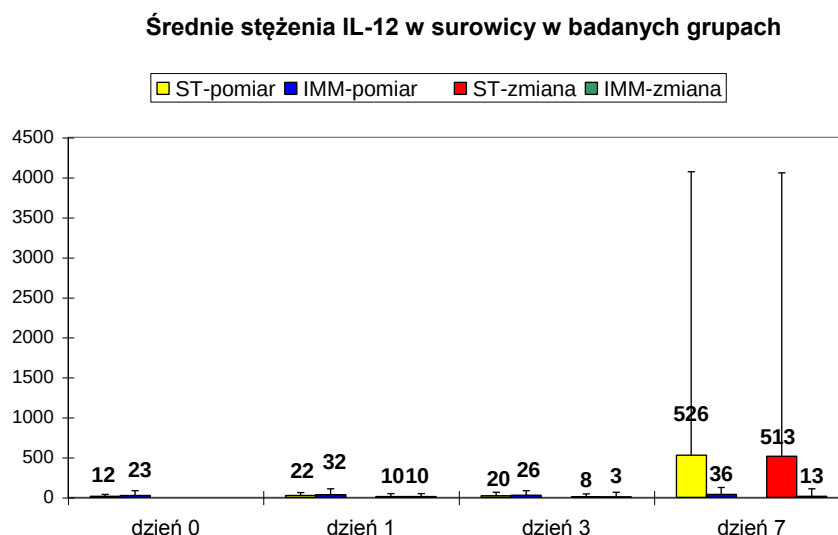
ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); „wąsy” odpowiadają wartościom błędów standardowych;

Uwzględniając wartości stężeń sprzed zabiegu stwierdzono, że zmniejszenie poziomu IL-10 w pierwszej i trzeciej dobie było nieistotnie większe w grupie immunomodulacji. Jednak w 7 dobie średni stopień zmiany był dodatni (+176 pg/ml) w grupie immunomodulacji, przy utrzymującym się nadal ubytku (-24 pg/ml) w grupie standard.

5.5.3. Interleukina 12

Badanie obejmowało także analizę profilu stężeń interleukiny 12 (rycina 5.5.3.1.). Przed zabiegiem operacyjnym średnie stężenie IL-12 w surowicy chorych wynosiło 12 pg/ml w grupie standard oraz 23 pg/ml w grupie immunomodulacji. W pierwszej i trzeciej dobie po zabiegu operacyjnym nie obserwowano znaczących zmian średnich poziomów badanej cytokiny; wynosiły one odpowiednio 22 pg/ml i 32 pg/ml w pierwszej dobie oraz 20 pg/ml

i 26 pg/ml w dobie trzeciej. W siódmej dobie nastąpił wzrost stężenia IL-12 (do wartości 526 pg/ml), tylko w grupie standard. W grupie immunomodulacji wartości IL-12 w surowicy nadal pozostawały relatywnie niskie. Obserwowana w siódmej dobie różnica średnich wartości stężeń pomiędzy grupami nie była jednak statystycznie istotna.



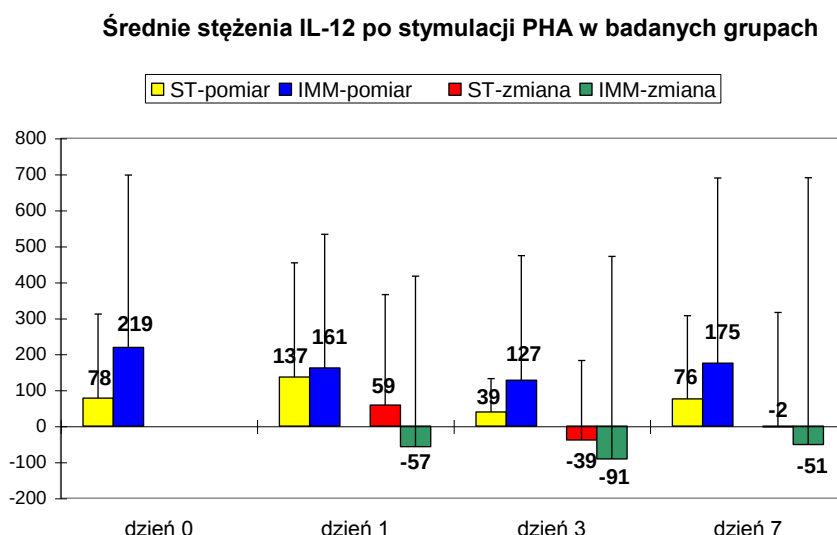
Ryc. 5.5.3.1. Średnie stężenia IL-12 w surowicy w badanych grupach.

ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom błędu standardowego;

Biorąc pod uwagę zmiany w wartościach stężeń IL-12 względem poziomu sprzed zabiegu w pierwszej i trzeciej dobie po operacji, nie zaobserwowano większych różnic pomiędzy grupami, a średni przyrost stężeń w tych dwóch dniach nie przekraczał 10 pg/ml. Dopiero w siódmej dobie w grupie standard stwierdzono zdecydowanie większy wzrost poziomu IL-12 (odpowiednio 513 pg/ml vs 13 pg/ml), jednak powstała różnica względem grupy immunomodulacji nie była statystycznie istotna.

Wartości stężeń IL-12 w nadsączu komórkowym po stymulacji komórek jednojądrzastych fitohemaglutyniną przed operacją wynosiły: 78 pg/ml w grupie standard oraz 219 pg/ml w grupie immunomodulacji (różnica nie była statystycznie istotna). W pierwszej dobie po zabiegu wartości stężeń IL-12 wzrosły nieco w grupie standardowej, natomiast spadły w grupie immunomodulacji. W trzeciej dobie stężenia w obu grupach

obniżyły się, wynosząc odpowiednio 39 pg/ml i 127 pg/ml. Natomiast w siódmej dobie średnie poziomy w obu grupach wzrosły, osiągając 76 pg/ml w grupie standardowej oraz 175 pg/ml w grupie immunomodulacji (rycina 5.5.3.2.).



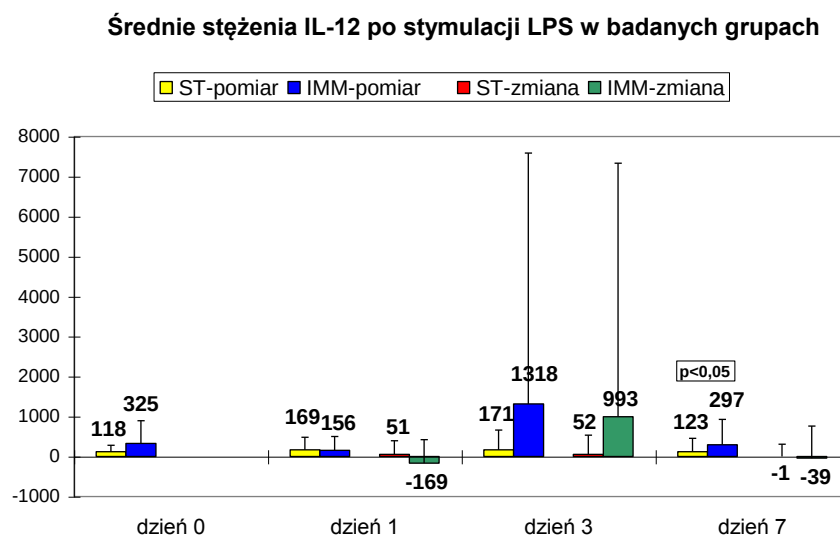
Ryc. 5.5.3.2. Średnie stężenia IL-12 po stymulacji PHA w badanych grupach.

ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom błędu standardowego;

Biorąc pod uwagę poziom IL-12 sprzed okresu operacyjnego zaobserwowano, że w czasie 7 dni po zabiegu średnie wartości stężeń IL-12 były niższe (przeciętnie o 57 pg/ml, 91 pg/ml i 51 pg/ml). W grupie odżywianej w sposób standardowy zaobserwowano wzrost poziomu badanej cytokiny, ale tylko w pierwszej dobie, natomiast w 3 i 7 dniu, podobnie jak w grupie immunomodulacji, średnie wartości stężeń IL-12 były niższe niż przed zabiegiem. Obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne.

Średnie stężenia IL-12 po stymulacji PBMC przy pomocy lipopolisacharydu wynosiły 325 pg/ml w grupie immunomodulacji oraz 118 pg/ml w grupie standard. W pierwszej dobie średnia wartość stężenia IL-12 obniżyła się w grupie immunomodulacji (do wartości 156 pg/ml), natomiast wzrosła w grupie standard (do 169 pg/ml). W trzeciej dobie zaobserwowano zdecydowany wzrost średnich poziomów IL-12 (do 1 318 pg/ml), ale tylko w grupie immunomodulacji. W siódmej dobie obserwacji średnie wartości stężeń IL-12 uległy zmniejszeniu, natomiast obserwowana wówczas różnica na korzyść grupy

immunomodulacji była statystycznie istotna (297 pg/ml vs 123 pg/ml; $p < 0,05$) (rycina 5.5.3.3.).



Ryc. 5.5.3.3. Średnie stężenia IL-12 po stymulacji LPS w badanych grupach.

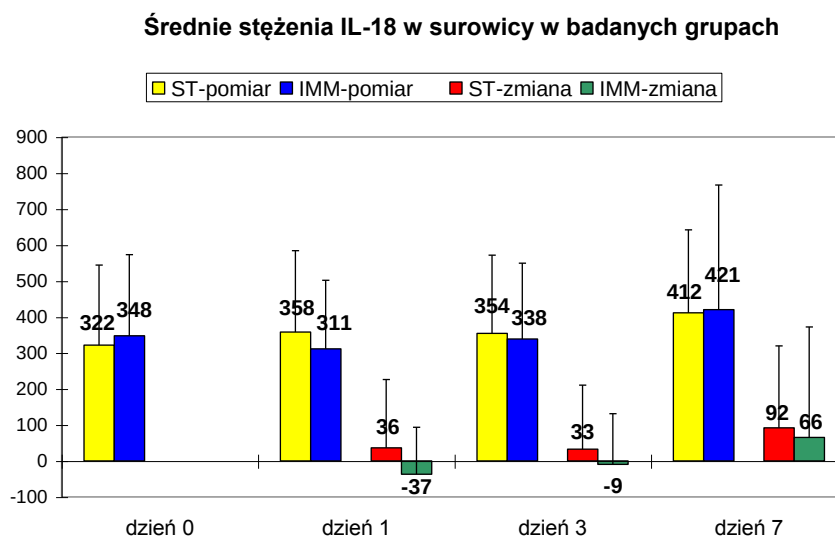
ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup z wyjątkiem zaznaczonych nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom błędu standardowego;

Analizując stopień zmian stężeń IL-12 względem wartości wyjściowych zaobserwowano, że w grupie immunomodulacji tylko w trzeciej dobie od zabiegu średnie poziomy IL-12 były wyższe niż przed operacją. W grupie standard wartości stężeń badanej cytokiny spadły poniżej poziomu obserwowanego przed operacją dopiero w 7 dobie. Obserwowane różnice między porównywanymi grupami nie były statystycznie istotne.

5.5.4. Interleukina 18

Przed zabiegiem operacyjnym średnie stężenie IL-18 w surowicy krwi w grupie immunomodulacji i standard były podobne, wynosząc odpowiednio 348 pg/ml i 322 pg/ml. W pierwszym i trzecim dniu po operacji wartości średnie stężeń były również zbliżone, wynosząc w grupie immunomodulacji 311 pg/ml i 338 pg/ml, natomiast w grupie standard

358 pg/ml i 354 pg/ml. W 7 dniu od operacji poziomy średnie były nieco wyższe i w obu grupach przekroczyły 400 pg/ml, nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic (rycina 5.5.4.1.).



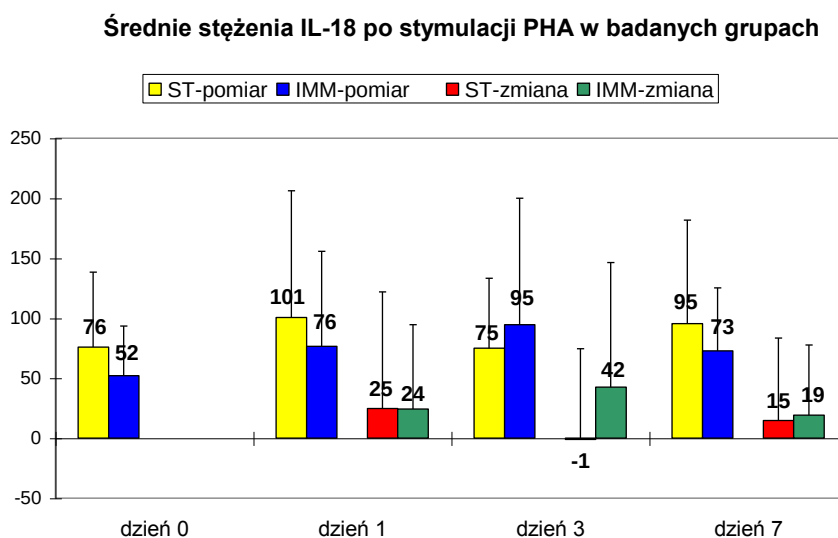
Ryc. 5.5.4.1. Średnie stężenia IL-18 w surowicy w badanych grupach.

ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom błędu standardowego;

Badając stopień zmian względem wartości wyjściowych w kolejnych dniach po operacji w grupie immunomodulacji początkowo zaobserwowano spadek stężenia IL-18 w surowicy (średnio o 37 pg/ml w pierwszej dobie i o 9 pg/ml w trzeciej dobie). Niewielki wzrost wynoszący średnio 66 pg/ml stwierdzono dopiero w 7 dniu. Z kolei w grupie standard przez cały okres pooperacyjny obserwowano wyższe niż przed operacją poziomy IL-18, jednak nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Średnie wartości stężeń IL-18 po stymulacji PBMC fitohemaglutyniną przed zabiegiem operacyjnym wynosiły 52 pg/ml w grupie immunomodulacji i 76 pg/ml w grupie standard. W pierwszej dobie po operacji średnie poziomy były większe w obu grupach, wynosząc odpowiednio 76 pg/ml i 101 pg/ml. W trzeciej dobie wartość średnia w grupie immunomodulacji wzrosła do 95 pg/ml, natomiast w grupie standard obniżyła się do 75 pg/ml. Porównując poziomy obserwowane w siódmej dobie: stężenie IL-18 obniżyło się w grupie immunomodulacji do poziomu 73 pg/ml, natomiast wzrosło w grupie standard

do 95 pg/ml. Obserwowane różnice pomiędzy grupami w poszczególnych dniach obserwacji nie były statystycznie istotne (rycina 5.5.4.2.).



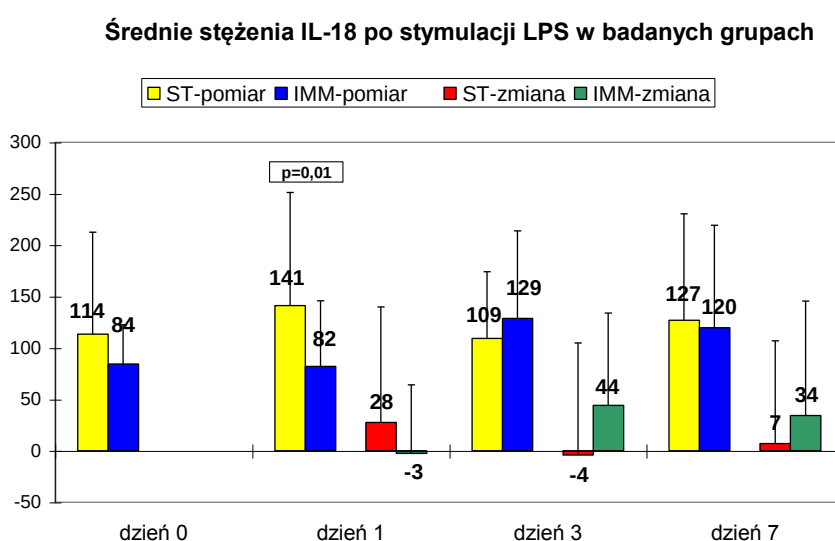
Ryc. 5.5.4.2. Średnie stężenia IL-18 po stymulacji PHA w badanych grupach.

ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom błędu standardowego;

Badając stopień zmian IL-18 względem wartości wyjściowych zaobserwowano, że w grupie immunomodulacji w całym badanym okresie obserwowano przyrost średnich wartości stężeń tej cytokiny. Największy przyrost zaobserwowano w 3 dniu po operacji, natomiast w grupie standard, stwierdzono w tym czasie niewielki spadek poziomu cytokiny względem wartości wyjściowych. W siódmej dobie pooperacyjnej nastąpił przyrost stężeń w podobnym stopniu w obydwu badanych grupach.

Oceniając poziom IL-18 po stymulacji PBMC przy pomocy lipopolisacharydu, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy średnim stężeniem zbadanym przed zabiegiem w grupie immunomodulacji, w porównaniu do grupy standard (odpowiednio 84 pg/ml vs 114 pg/ml). W pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym średni poziom IL-18 w grupie immunomodulacji pozostał prawie na niezmiennym poziomie, natomiast w grupie żywienia

standardowego zaobserwowano najwyższe, istotne stężenie (do 141 pg/ml; $p=0,01$) w całym cyklu obserwacji. W kolejnej trzeciej dobie stwierdzono wzrost stężenia cytokiny (do 129 pg/ml) w grupie immunomodulacji oraz niewielki spadek (do 109 pg/ml) w grupie standard, przy czym różnice pomiędzy grupami były nieznaczne. W siódmej dobie różnice pomiędzy badanymi grupami były podobne, a wartości wynosiły odpowiednio: w grupie immunomodulacji 120 pg/ml oraz w grupie standardowej 127 pg/ml. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą immunomodulacji i grupą standard (rycina 5.5.4.3.).



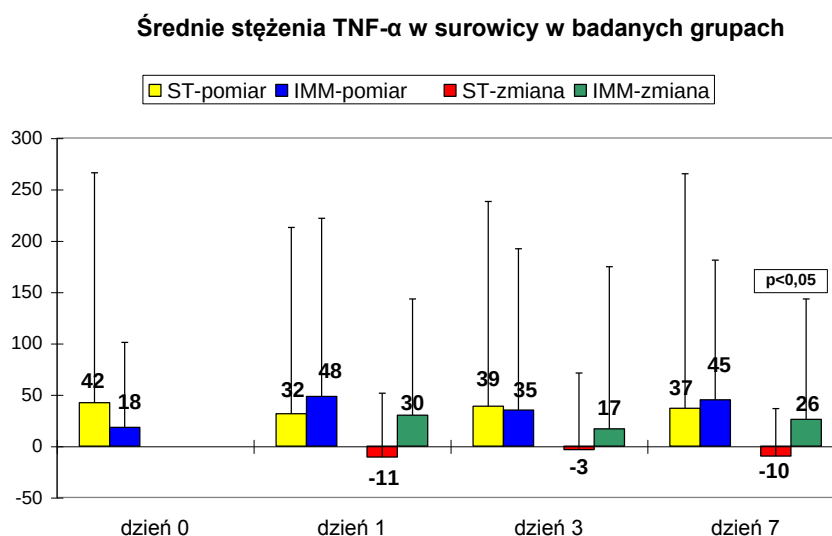
Ryc. 5.5.4.3. Średnie stężenia IL-18 po stymulacji LPS w badanych grupach.

ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup z wyjątkiem zaznaczonych nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom błędu standardowego;

Weryfikując stopień zmian po uwzględnieniu stanu wyjściowego w grupie immunomodulacji, zaobserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia IL-18 w pierwszej dobie i następnie największy wzrost w dobie trzeciej (o 44 pg/ml) i nieco mniejszy w dobie siódmej (o 34 pg/ml). W grupie standard zmiany miały nieco inny charakter; największy wzrost stężenia IL-18 stwierdzono w pierwszej dobie po zabiegu (średnio o 28 pg/ml), następnie wystąpił spadek w trzeciej dobie (średnio o 4 pg/ml) i kolejno niewielki wzrost (o około 7 pg/ml) w siódmej dobie. Pomimo istnienia pewnych różnic w stopniu zmian wartości stężeń względem poziomu wyjściowego, nie były one statystycznie istotne.

5.5.5. TNF- α

Badaniami objęto także pomiar stężeń TNF- α (rycina 5.5.5.1). Przed zabiegiem operacyjnym średnie stężenia TNF- α w surowicy badanych chorych wynosiły 18 pg/ml w grupie immunomodulacji i 42 pg/ml w grupie standard. Po zabiegu operacyjnym zaobserwowano, że średni poziom TNF- α w surowicy chorych w grupie immunomodulacji wzrósł do wartości 48 pg/ml, natomiast w grupie standard obniżył się do 32 pg/ml. W trzeciej dobie charakter zmian był odmienny: w grupie immunomodulacji, średnie stężenie obniżyło się do poziomu 35 pg/ml, natomiast w grupie standard niewiele wzrosło do 39 pg/ml. W 7 dobie ponownie stwierdzono wzrost wartości stężeń TNF- α w surowicy krwi w grupie immunomodulacji i spadek w grupie standardowej. Obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne.



Ryc. 5.5.5.1. Średnie stężenia TNF- α w surowicy w badanych grupach.

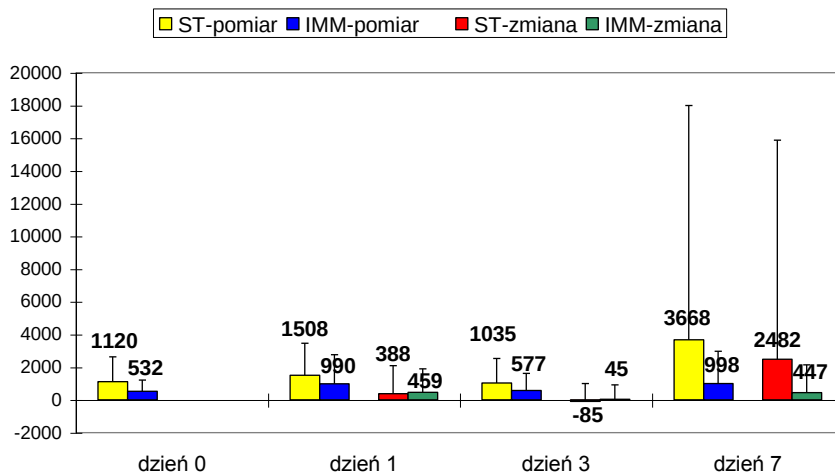
ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup z wyjątkiem zaznaczonych nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom odchylenia standardowego; „wąsy” odpowiadają wartościom błędów standardowych;

Analizując charakter zmian względem poziomu wyjściowego sprzed operacji, można zauważyć, że w grupie immunomodulacji w całym czasie obserwacji średnie stężenia TNF- α w surowicy były wyższe niż przed operacją, natomiast w grupie standard były niższe.

Istotność statystyczną zaobserwowano dla różnic stwierdzonych w siódmej dobie po operacji (średnia zmiana TNF- α w surowicy względem poziomu wyjściowego w grupie immunomodulacji 26 pg/ml vs w grupie standard „-10 pg/ml”; $p=0,024$).

Oceniano także zmiany stężeń TNF- α po stymulacji PBMC fitohemaglutyniną (rycina 5.5.5.2.). Przed zabiegiem operacyjnym średnie stężenia TNF- α wynosiły 532 pg/ml w grupie immunomodulacji oraz 1 120 pg/ml w grupie standard. Po operacji zaobserwowano wzrost średnich w obu grupach, odpowiednio do poziomu 990 pg/ml i 1 508 pg/ml. Następnie w trzeciej dobie doszło do zmniejszenia średnich poziomów i wynosiły one wówczas 577 pg/ml i 1 035 pg/ml. W siódmej dobie obserwowane stężenia TNF- α były najwyższe (odpowiednio 998 pg/ml w grupie immunomodulacji i 3 668 pg/ml w grupie standard). Zwraca uwagę fakt, że we wszystkich dniach, w których wykonywano oznaczenia poziomu TNF- α , obserwowane wartości stężeń w grupie immunomodulacji były niższe od grupy standard, jednak obserwowane różnice nie były statystycznie istotne.

Średnie stężenia TNF-alfa po stymulacji PHA w badanych grupach



Ryc. 5.5.5.2. Średnie stężenia TNF- α po stymulacji PHA w badanych grupach.

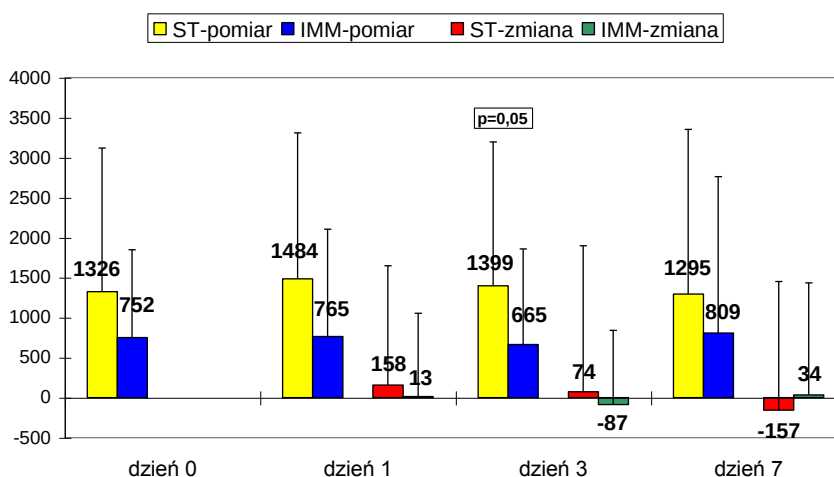
ST – grupa standard; IMM – grupa immunomodulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom odchylenia standardowego; „wąsy” odpowiadają wartościom błędu standardowego;

Analizując stopień zmian stężeń TNF- α względem okresu przedoperacyjnego zaobserwowano, że w pierwszej dobie po zabiegu wzrost poziomu był wyższy

w grupie immunomodulacji, niż w grupie standard. Ponadto w trzeciej dobie po operacji, obserwowano pewien przyrost stężenia TNF- α w grupie immunomodulacji, podczas gdy w grupie standard zaobserwowano spadek. Dopiero w siódmej dobie stopień wzrostu stężenia TNF- α w grupie standard zdecydowanie, jednak statystycznie nieistotnie, przekroczył poziom wzrostu obserwowany w grupie immunomodulacji (2 482 vs 447 pg/ml).

Oceniając poziomy TNF- α po stymulacji LPS jednojądrzastych komórek krwi obwodowej przed operacją zaobserwowano, że średnie wartości w grupie immunomodulacji, wynosiły 752 pg/ml, natomiast w grupie standard 1 326 pg/ml. Różnica nie była statystycznie istotna. Po zabiegu operacyjnym stężenia TNF- α wzrosły w niewielkim zakresie w obu grupach: w grupie immunomodulacji do 765 pg/ml, a w grupie standard do 1 484 pg/ml. W trzeciej dobie średnie wartości stężeń nieco obniżyły się, a obserwowana różnica osiągnęła istotność statystyczną (immunomodulacja vs standard: 665 pg/ml vs 1399 pg/ml; $p=0,05$). W siódmej dobie w grupie standard nadal obserwowano tendencję malejącą, podczas gdy w grupie immunomodulacji średni poziom TNF- α wzrósł o 34 pg/ml (rycina 5.5.5.3.).

Średnie stężenia TNF-alfa po stymulacji LPS w badanych grupach



Ryc. 5.5.5.3. Średnie stężenia TNF- α po stymulacji LPS w badanych grupach.

ST – grupa standard; IMM – grupa immunostymulacji; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane na wykresie różnice średnich z pomiarów dla porównywanych grup z wyjątkiem zaznaczonych nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom błędów standardowych;

Poddając analizie stopień zmian $\text{TNF-}\alpha$ względem wartości wyjściowych zaobserwowano, że w grupie immunomodulacji po początkowym niewielkim wzroście stężeń w pierwszej dobie po zabiegu (średnio o 13 pg/ml), kolejno w trzeciej dobie nastąpił spadek (o 87 pg/ml). Natomiast ponowny wzrost w tej grupie zaobserwowano w siódmej dobie. Zmiana stężeń w grupie standardowej miała nieco inny charakter, gdyż największy przyrost (o 158 pg/ml) obserwowano w pierwszej dobie po operacji, który następnie w trzeciej dobie był nieco mniejszy, ale nadal dodatni (o 74 pg/ml). W siódmym dniu po operacji wartości $\text{TNF-}\alpha$ były niższe niż stwierdzane przed zabiegiem, średnio o 157 pg/ml. Pomimo zmian o różnym charakterze, w porównywanych grupach, obserwowane różnice nie były statystycznie istotne.

5.6. Stan odżywienia pacjentów a poziom cytokin przed operacją

W badaniach podjęto próbę określenia zależności pomiędzy występowaniem niedożywienia u pacjentów przed operacją, a obserwowanymi u nich reakcjami immunologicznymi monitorowanymi przy pomocy interleukin: IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 oraz TNF- α . W tym celu określono różnice w poziomie badanych interleukin w zależności od stanu odżywienia.

Tab. 5.6.1. Stan odżywienia pacjentów przed operacją a poziom badanych cytokin.

	Stan odżywienia		P
	prawidłowo odżywieni [n=68]	niedożywieni [n=31]	
Poziom IL-6 przed zabiegiem [średnia (SD)] [min – max]	17,1 (76,2) 0 – 522,2	11,0 (33,8) 0 – 180,83	$p^s=0,104$
Poziom IL-10 przed zabiegiem [średnia (SD)] [min – max]	4,2 (29,0) 0 – 237,6	5,4 (27,4) 0 – 152,8	$p^s=0,519$
Poziom IL-12 przed zabiegiem [średnia (SD)] [min - max]	17,1 (47,0) 0 – 312,9	16,6 (36,5) 0 – 167,6	$p^s=0,747$
Poziom IL-18 przed zabiegiem [średnia (SD)] [min - max]	325,2 (217,2) 19,3 – 1286,0	352,1 (237,9) 0 – 1013,2	$p^s=0,340$
Poziom TNF-α przed zabiegiem [średnia (SD)] [min - max]	33,6 (199,7) 0 – 1628,8	26,4 (99,6) 0 – 524,3	$p^s=0,341$

p^s -test Manna-Whitneya

Zaobserwowano, że osoby prawidłowo odżywione miały wyższe wartości średnie IL-6, IL-12 oraz TNF- α , natomiast niższe IL-10 oraz IL-18. Jednak obserwowane różnice nie były statystycznie istotne (tabela 5.6.1.).

Przeanalizowano także stopień zmian badanych cytokin w okresie 7 dni po zabiegu operacyjnym. Ze względu na fakt stosowania w podgrupie pacjentów żywienia immunomodulującego analizę przeprowadzono, uwzględniając tą zmienną w dwuczynnikowej analizie wariancji.

Tab. 5.6.2. Stan odżywienia pacjentów przed operacją a stopień zmian badanych cytokin w 7 dobie po zabiegu.

	Stan odżywienia		P
	prawidłowo odżywieni [n=64]	niedożywieni [n=28]	
Zmiana IL-6 doba 0-7 [średnia (SD)] [min – max]	165,2 (1060,2) -522,2 do 8369,3	7,2 (63,8) -123,0 do 290,1	$p^{**}=0,572$
Zmiana IL-10 doba 0-7 [średnia (SD)] [min – max]	20,3 (61,5) -19,5 do 320,7	-4,9 (29,3) -152,8 do 15,3	$p^{**}=0,048$
Zmiana IL-12 doba 0-7 [średnia (SD)] [min - max]	7,8 (74,6) -312,9 do 444,7	899,7 (4683,8) -108,6 do 24799	$p^{**}=0,173$
Zmiana IL-18 doba 0-7 [średnia (SD)] [min - max]	47,6 (205,6) -634,5 do 683,4	153,6 (363,4) -262,5 do 1723,2	$p^{**}=0,091$
Zmiana TNF-α doba 0-7 [średnia (SD)] [min - max]	14,6 (96,9) -155,8 do 541,2	-10,4 (62,3) -204,5 do 143	$p^{**}=0,367$

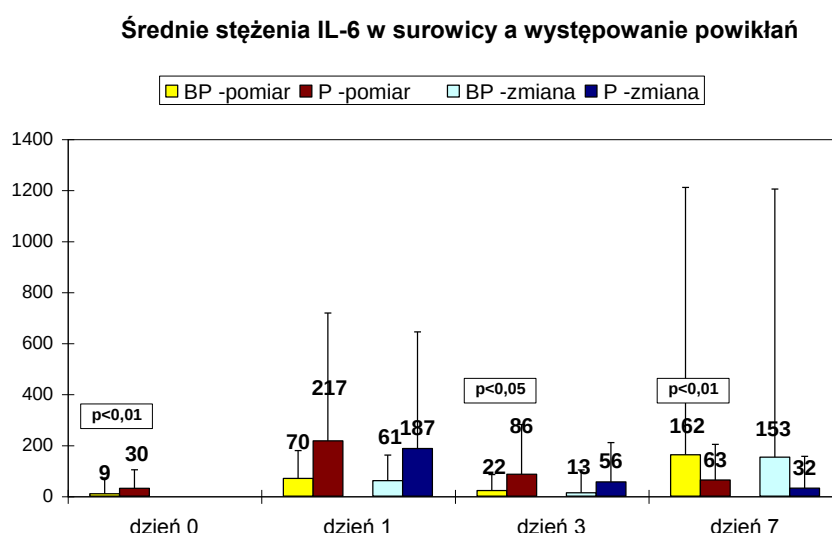
p^{**} -dwuczynnikowa ANOVA, druga zmienna w modelu to stosowanie żywienia immunomodulującego

Dla IL-6, IL-10 i TNF- α obserwowane przyrosty były większe w grupie chorych, którzy przed zabiegiem byli prawidłowo odżywieni, w porównaniu do chorych spełniających kryteria niedożywienia. Dla IL-10 obserwowane zmiany były statystycznie istotne. Z kolei w grupie chorych niedożywionych obserwowano wyższy średni przyrost stężenia IL-12 i IL-18 (tabela 5.6.2.).

5.7. Poziomy cytokin w grupach chorych z powikłaniami i bez powikłań

Przeanalizowano także stężenia cytokin w surowicy krwi w grupach pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne w czasie hospitalizacji i porównano je z profilami cytokin obserwowanymi w grupie chorych bez powikłań.

Obserwując stężenia wyjściowe interleukiny 6 stwierdzono, że pacjenci, u których obserwowano powikłania mieli wyższe średnie poziomy tej cytokiny (30 vs 9 pg/ml; $p<0,01$). Wyższe stężenia IL-6 utrzymywały się w grupie powikłań w pierwszej (217 vs 70 pg/ml, $p=0,131$) i trzeciej (86 vs 22 pg/ml; $p<0,05$) dobie po zabiegu operacyjnym. Kolejno w siódmej dobie zaobserwowano, że średnie stężenia interleukiny 6 w grupie pacjentów z powikłaniami, w porównaniu z chorymi bez powikłań, były istotnie niższe i wynosiły odpowiednio 63 vs 162 pg/ml; $p<0,001$ (rycina 5.7.1.).



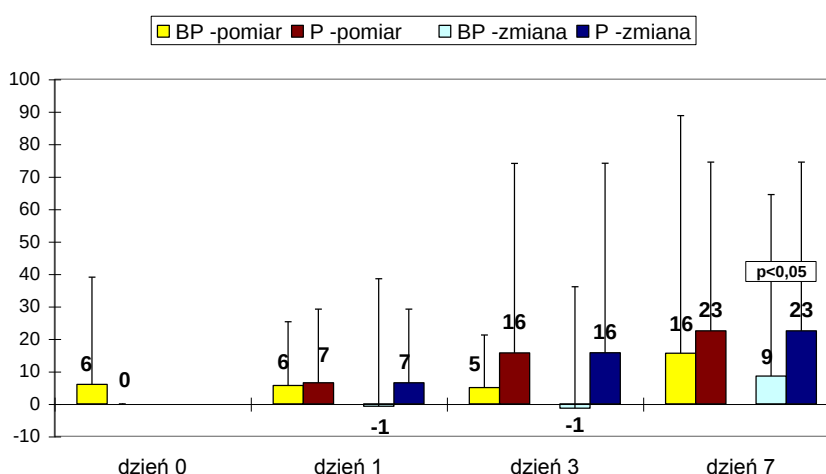
Ryc. 5.7.1. Średnie stężenia IL-6 w surowicy a występowanie powikłań.

BP – grupa „bez powikłań”; P – grupa „powikłań”; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane różnice pomiędzy średnimi dla porównywanych grup, z wyjątkiem oznaczonych na wykresie, nie były statystycznie istotne.

Wyniki wskazują, że średnie stężenia interleukiny 6 do trzeciej doby po zabiegu operacyjnym były wyższe w grupie chorych, u których obserwowano powikłania, w porównaniu do pacjentów bez powikłań. W 7 dobie obserwacje były odwrotne; w grupie chorych z powikłaniami stężenia tej cytokiny były istotnie niższe.

Obserwując średnie wartości stężeń interleukiny 10, zarówno w dniu zabiegu, jak i w pierwszej dobie po zabiegu, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą chorych, u których wystąpiły powikłania, a grupą chorych bez powikłań. W trzeciej dobie średnie stężenie IL-10 w grupie chorych z powikłaniami było nieco wyższe niż w grupie bez powikłań (16 vs 5 pg/ml). Podobnie wyższe stężenia IL-10 obserwowano w grupie chorych z powikłaniami w 7 dobie po zabiegu pooperacyjnym (23 vs 16 pg/ml), a wartość średniej zmiany względem wartości wyjściowych (sprzed zabiegu) była istotnie wyższa (23 vs 9 pg/ml; $p<0,05$) (rycina 5.7.2.).

Średnie stężenia IL-10 w surowicy a występowanie powikłań



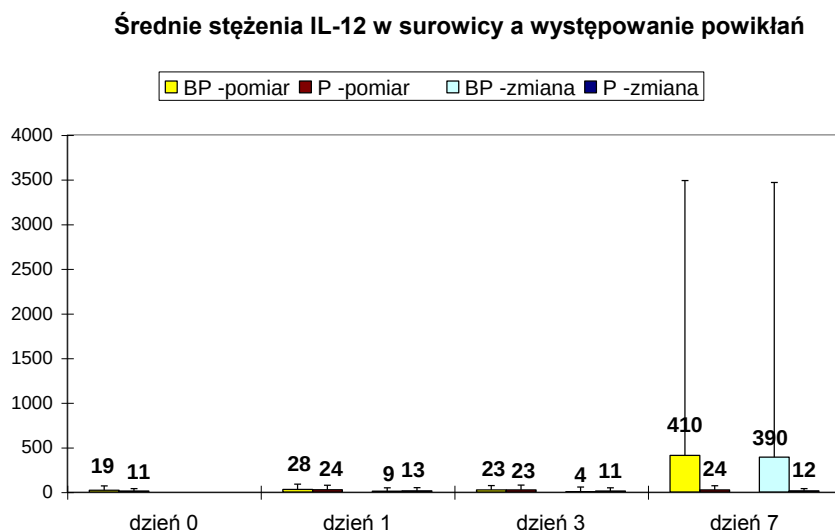
Ryc. 5.7.2. Średnie stężenia IL-10 w surowicy a występowanie powikłań.

BP – grupa „bez powikłań”; P – grupa „powikłań”; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane różnice pomiędzy średnimi dla porównywanych grup, z wyjątkiem oznaczonych na wykresie, nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom odchylenia standardowego;

Obserwując profil zmian stężeń IL-10 w grupach chorych z powikłaniami i bez powikłań nie stwierdzano różnic pomiędzy grupami do pierwszej doby po zabiegu. W trzeciej i siódmej dobie poziomy IL-10 wzrosły znacznie w grupie chorych, u których obserwowano powikłania.

Kolejno objęto analizą interleukinę 12 (rycina 5.7.3.). Wartości stężeń tej cytokiny niewiele wzrosły względem stężeń wyjściowych w okresie do trzeciej doby po operacji. Średnie poziomy przed zabiegiem wynosiły 11 pg/ml w grupie chorych z powikłaniami i 19 pg/ml w grupie bez powikłań. W pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym wynosiły one odpowiednio 24 i 28 pg/ml, w trzeciej w obydwu grupach 23 pg/ml, różnice nie były

statystycznie istotne. W siódmej dobie zaobserwowano gwałtowny wzrost średniego stężenia IL-12 w grupie chorych bez powikłań (do 410 pg/ml). Wzrost średniej spowodowany został stwierdzeniem u pojedynczych osób wartości sięgających 24 800 pg/ml. Pomimo wyższych średnich wartości w grupie chorych bez powikłań, obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne (24 vs 410 pg/ml; $p=0,666$).



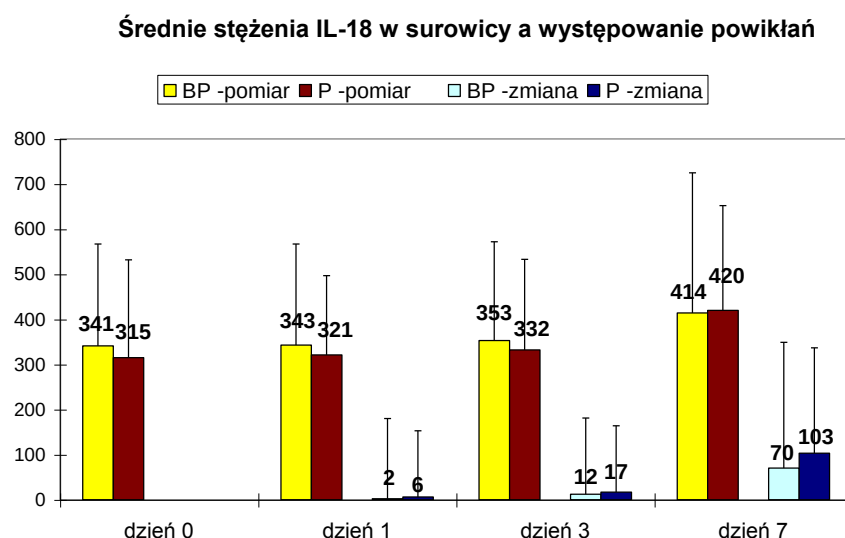
Ryc. 5.7.3. Średnie stężenia IL-12 w surowicy a występowania powikłań.

BP – grupa „bez powikłań”; P – grupa „powikłań”; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane różnice pomiędzy średnimi dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom odchylenia standardowego;

Wykazano niewielkie różnice w wartościach stężeń IL-12 do trzeciej doby po zabiegu, które nie różniły się znamienne pomiędzy chorymi z powikłaniami i bez powikłań. Dopiero w siódmej dobie średnia wartość tej cytokiny zdecydowanie wzrosła w grupie bez powikłań, jednak różnica pozostawała nieistotna statystycznie.

Badając stężenia interleukiny 18 zaobserwowano, że w pierwszej dobie po zabiegu były podobne, jak przed operacją, wynosząc 321 pg/ml w grupie chorych z powikłaniami oraz 343 pg/ml w grupie bez powikłań. Podobnie nie stwierdzono zdecydowanego wzrostu średnich wartości stężeń w trzeciej dobie po zabiegu. W grupie chorych z powikłaniami średni poziom IL-18 był niższy niż w grupie bez powikłań, ale obserwowana różnica nie była statystycznie istotna (332 vs 353 pg/ml; $p=0,644$). W siódmej dobie wzrost średnich stężeń IL-18 był większy w grupie chorych z powikłaniami,

tak, że średnia w tej grupie przekroczyła nieco średnią z grupy pacjentów bez powikłań (420 vs 414 pg/ml; $p=0,610$). Obserwowana niewielka różnica nie była statystycznie istotna (rycina 5.7.4.).



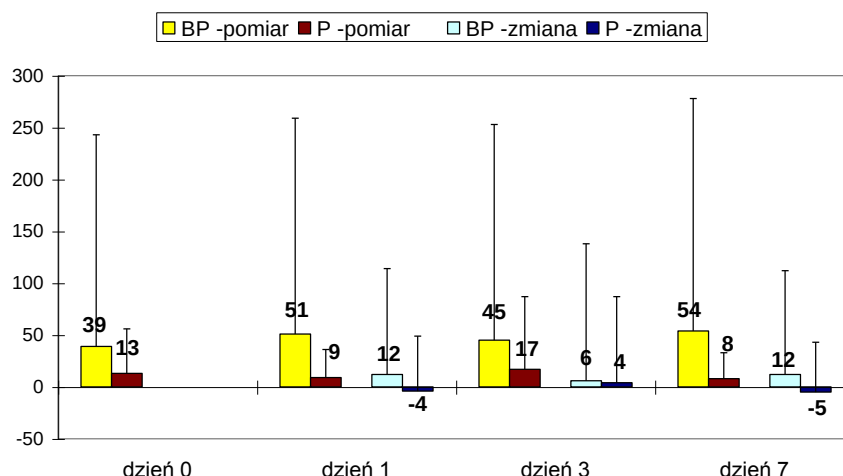
Ryc. 5.7.4. Średnie stężenia IL-18 w surowicy a występowanie powikłań.

BP – grupa „bez powikłań”; P – grupa „powikłań”; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane różnice pomiędzy średnimi dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom odchylenia standardowego;

Wartości stężeń IL-18 w surowicy krwi do 3 doby po zabiegu operacyjnym w grupie chorych z powikłaniami były nieco niższe niż w grupie chorych bez powikłań. Natomiast w siódmej dobie, średni poziom cytokiny u chorych z powikłaniami w niewielkim stopniu przekroczył średnią z grupy pacjentów bez powikłań. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w średnich stężeniach IL-18 pomiędzy porównywanymi grupami.

Zbadano także zmiany stężeń TNF- α w surowicy krwi badanych grup chorych względem powikłań (rycina 5.7.5.). Pacjenci z powikłaniami mieli niższe niż chorzy bez powikłań średnie wartości stężeń tej cytokiny przed zabiegiem operacyjnym (13 vs 39 pg/ml) oraz kolejno w pierwszej (9 vs 51 pg/ml), trzeciej (17 vs 45 pg/ml) oraz siódmej (8 vs 54 pg/ml) dobie po operacji. Zaobserwowane różnice nie były jednak statystycznie istotne.

Średnie stężenia TNF- α w surowicy a występowanie powikłań



Ryc. 5.7.5. Średnie stężenia TNF- α w surowicy a występowanie powikłań.

BP – grupa „bez powikłań”; P – grupa „powikłań”; pomiar – średnia z wartości bezwzględnych zmierzonych w danej grupie osób; zmiana – średnia wartość zmiany względem poziomu wyjściowego (dzień 0); obserwowane różnice pomiędzy średnimi dla porównywanych grup nie były statystycznie istotne; „wąsy” odpowiadają wartościom odchylenia standardowego;

We wszystkich dobach, w których wykonywano oznaczenia TNF- α , średnie stężenia w surowicy krwi w grupie chorych z powikłaniami były niższe niż w grupie chorych bez powikłań. Do 7 doby po zabiegu nie obserwowano znaczących zmian w średnich poziomach TNF- α w wyodrębnionych grupach. W porównaniu do wartości wyjściowych w grupie chorych z powikłaniami w pierwszej i siódmej dobie, zaobserwowano spadek średnich stężeń TNF- α (o 4 i 5 pg/ml), natomiast nie stwierdzono takich zmian w grupie bez powikłań.

5.8. Ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych

Podjęto próbę określenia ryzyka wystąpienia powikłań w okresie 30 dni po zabiegu operacyjnym. W tym celu wykorzystano model proporcjonalny regresji Coxa. W modelu jednowymiarowym ryzyko wystąpienia powikłania w grupie immunomodulacji, w porównaniu do grupy standard, było mniejsze o 9%, jednak jego wartość nie była istotna statystycznie (HR=0,91; 95% PU: 0,43-1,91). Po wyodrębnieniu chorych prawidłowo odżywionych i niedożywionych przed operacją również w grupie chorych z żywieniem immunomodulującym, wartość ryzyka wystąpienia powikłania u chorych z niedożywieniem obniżyła się aż o 78%, ale nadal nie była istotna statystycznie (HR=0,22; 95% PU: 0,03-1,80). W grupie chorych odżywionych prawidłowo przed zabiegiem zastosowanie w okresie pooperacyjnym żywienia immunomodulującego nie przynosiło korzyści z punktu widzenia ryzyka wystąpienia powikłań (tabela 5.8.1.).

Tab. 5.8.1. Ryzyko wystąpienia powikłań w grupie immunomodulacji w okresie pooperacyjnym (jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa).

	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Chorzy ogółem	2322	28/99	0,91	0,43-1,91	0,796
Chorzy niedożywieni przed zabiegiem	741	8/31	0,22	0,03-1,80	0,158
Chorzy prawidłowo odżywieni przed zabiegiem	1581	20/68	1,30	0,54-3,15	0,556

Mając na uwadze, że na ryzyko wystąpienia powikłań wpływa nie tylko rodzaj stosowanego żywienia w okresie pooperacyjnym, ale także stan kliniczny pacjenta przed zabiegiem oraz rozległość zabiegu operacyjnego, opracowano modele wielowymiarowe regresji proporcjonalnej Coxa. W modelu tym po uwzględnieniu zmiennych zakłócających, takich jak wiek, płeć, stopień zaawansowania nowotworu, typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego oraz utratę masy ciała przed operacją, ryzyko wystąpienia powikłań w grupie immunomodulacji, w porównaniu do grupy standard, malało o 34%, ale nadal pozostawało statystycznie nieistotne. Zdecydowanie większą korzyść z zastosowania żywienia immunomodulującego zaobserwowano w grupie chorych niedożywionych przed zabiegiem, u których po uwzględnieniu zmiennych zakłócających ryzyko wystąpienia

powikłania malało o 95% i wynik ten był istotny statystycznie (HR=0,05; PU: 0,01-0,96). Tym samym w celu uniknięcia jednego powikłania należałoby objąć żywieniem immunomodulującym 83 pacjentów po zabiegu operacyjnym z powodu raka żołądka (NNT=83). Nie obserwowano korzystnego wpływu żywienia immunomodulującego w grupie chorych odżywionych prawidłowo przed zabiegiem (tabela 5.8.2.).

Tab. 5.8.2. Ryzyko wystąpienia powikłań w grupie immunomodulacji w okresie pooperacyjnym z uwzględnieniem zmiennych zakłócających (wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa).

	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Chorzy ogółem*	2322	28/99	0,66	0,29-1,48	0,310
Chorzy niedożywieni przed zabiegiem**	741	8/31	0,05	0,01-0,96	0,047
Chorzy prawidłowo odżywieni przed zabiegiem**	1581	20/68	1,15	0,47-2,81	0,761

* - standaryzowane na: wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, utrata masy ciała przed zabiegiem operacyjnym,

** - standaryzowane na wiek, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego.

Podjęto również próbę analizy ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych w okresie 30 dni po zabiegu operacyjnym. W jednowymiarowym modelu regresji proporcjonalnej Coxa ryzyko wystąpienia powikłania infekcyjnego w grupie chorych z żywieniem immunomodulującym malało o 11%, ale nie było statystycznie istotne (HR=0,89; 95% PU: 0,39-1,99). W grupie osób niedożywionych przed zabiegiem, żywienie immunomodulujące jeszcze bardziej zmniejszało ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych (HR=0,22; 95% PU: 0,03-1,81), ale i ten wynik nie był istotny statystycznie. Z kolei w grupie osób prawidłowo odżywionych przed zabiegiem ryzyko wystąpienia powikłania infekcyjnego w grupie immunomodulacji wzrastało, ale także nieistotnie statystycznie (tabela 5.8.3.).

Tab. 5.8.3. Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie immunomodulacji w okresie pooperacyjnym (jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa).

	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Chorzy ogółem	2419	24/99	0,89	0,39-1,99	0,769
Chorzy niedożywieni przed zabiegiem	745	8/31	0,22	0,03-1,81	0,160
Chorzy prawidłowo odżywieni przed zabiegiem	1674	16/68	1,43	0,53-3,85	0,477

W modelu wielowymiarowym po uwzględnieniu wieku, płci, stopnia zaawansowania nowotworu, typu Lauren, rodzaju zabiegu operacyjnego, stanu odżywienia chorych oraz utraty masy ciała przed zabiegiem, ryzyko powikłań infekcyjnych w grupie immunomodulacji w porównaniu z grupą standard obniżyło się o 28%, ale wynik nadal pozostawał statystycznie nieistotny. Znacząco korzystny efekt żywienia immunomodulującego na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych zaobserwowano w grupie chorych niedożywionych przed zabiegiem operacyjnym. U tych chorych po zastosowaniu żywienia immunomodulującego ryzyko malało aż o 96% i było statystycznie istotne (HR=0,04; 95% PU: 0,01-0,94). Wartość NNT dla tych pacjentów wynosiła 65, czyli aby uniknąć jednego powikłania infekcyjnego po zabiegu operacyjnym w grupie chorych niedożywionych należałoby żywieniem immunomodulującym objąć 65 pacjentów (tabela 5.8.4.).

Tab. 5.8.4. Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie immunomodulacji w okresie pooperacyjnym (wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa).

	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Chorzy ogółem*	2419	24/99	0,72	0,30-1,71	0,455
Chorzy niedożywieni przed zabiegiem**	745	8/31	0,04	0,01-0,94	0,046
Chorzy prawidłowo odżywieni przed zabiegiem**	1674	16/68	1,44	0,53-3,94	0,477

*-standaryzowane na: wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; niedożywienie, utrata masy ciała przed zabiegiem operacyjnym,

**-standaryzowane na wiek, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego.

W grupie chorych odżywionych prawidłowo przed zabiegiem operacyjnym ryzyko wystąpienia powikłań pozostawało podwyższone na tym samym poziomie i nadal było statystycznie nieistotne.

5.9. Cytokiny jako predyktor powikłań

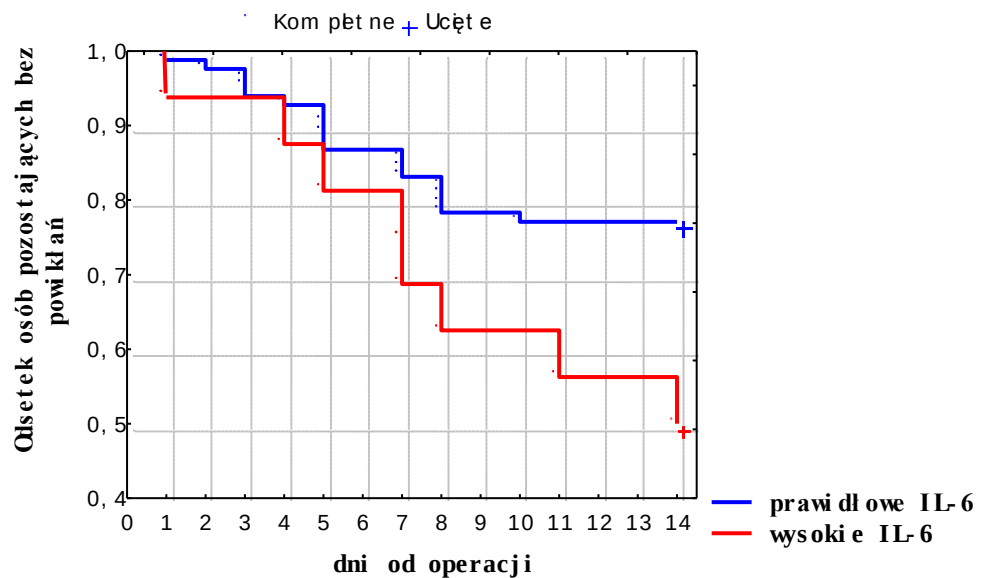
W przeprowadzonym badaniu podjęto również próbę oceny, czy na podstawie pomiaru stężenia cytokin w surowicy krwi w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym można przewidzieć ryzyko wystąpienia powikłań w okresie pooperacyjnym. Analizę przeprowadzono dla powikłań ogółem oraz dla powikłań infekcyjnych. Za wysokie wartości stężeń badanej cytokiny w surowicy w pierwszej dobie przyjęto wartości powyżej 90 percentyla w grupie osób żywionych w sposób standardowy. Tym samym zdefiniowano 2 grupy: grupę chorych z „prawidłowymi” lub też określaną z „granicznymi” poziomami cytokin, do której zakwalifikowano osoby, u których wartości stężeń cytokin nie przekraczały wartości dziewięćdziesiątego percentyla oraz grupę chorych z „wysokimi” poziomami cytokin, w której stężenia cytokin przekraczały dziewięćdziesiąty percentyl.

Oceniając potencjalne znaczenie pomiaru interleukiny 6 w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym, jako predyktora późniejszych powikłań zaobserwowano, że w grupie osób z wartościami IL-6 powyżej 278,88 pg/ml częstość występowania powikłań ogółem w czasie 14 dni od zabiegu operacyjnego była większa i powikłania pojawiały się wcześniej niż w grupie z niższymi stężeniami tej cytokiny (rycina 5.9.1.).

Ryzyko wystąpienia powikłania w okresie 14 dni w jednowymiarowym modelu regresji proporcjonalnej Coxa w grupie z „wysokimi” stężeniami IL-6, w porównaniu do grupy ze stężeniem „granicznym”, wzrastało ponad 2-krotnie i wynik był istotny statystycznie (HR=2,40; 95% PU: 1,05-5,48). W modelu wielowymiarowym, po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych zakłócających, jak: wiek, płeć, stan zaawansowania nowotworu (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego oraz stan odżywienia przed zabiegiem operacyjnym, czas utraty masy ciała i sposób żywienia dojelitowego w okresie pooperacyjnym zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia powikłań w grupie chorych z „wysokim” stężeniem IL-6 wynosiło 2,79 i także było statystycznie istotne: HR=2,79; 95% PU: 1,01-7,76 (tabela 5.9.1.).

Skumulowana proporcja osób bez powikłań ogółem

(krzywe Kaplana-Meiera; test log-rank $p=0,035$)



Ryc. 5.9.1. Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań ogółem (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-6.

Tab. 5.9.1. Ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-6 w okresie pooperacyjnym.

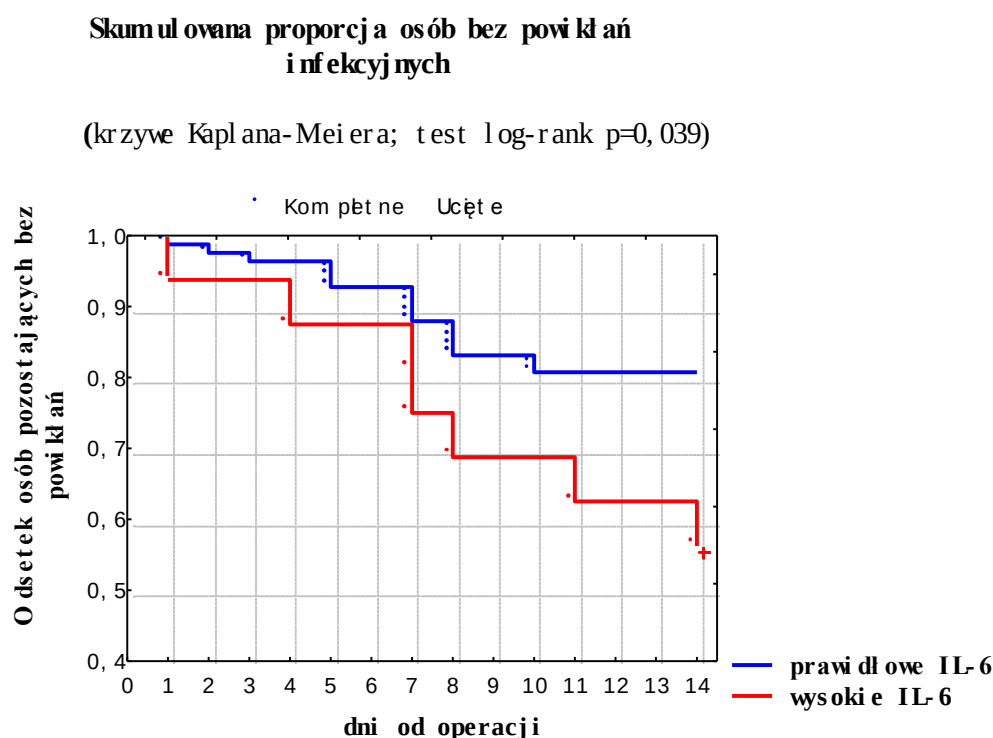
IL-6	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Powikłania ogółem (*)	1169				
≤278,88 pg/ml		19/83 [22,9%]	1		
>278,88 pg/ml		8/16 [50,0%]	2,40	1,05-5,48	0,038
Powikłania ogółem (#)	1046				
≤278,88 pg/ml		16/74 [21,6%]	1		
>278,88 pg/ml		7/14 [50,0%]	2,79	1,01-7,76	0,049

* - jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa,

- wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa; standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, czas utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym, rodzaj żywienia dojelitowego w okresie pooperacyjnym.

Przeanalizowano także potencjalne znaczenie określania stężenia IL-6 w surowicy krwi chorych na raka żołądka w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym, w przewidywaniu ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych u tych pacjentów.

Analizując krzywe Kaplana-Meyera skumulowanych proporcji osób pozostających bez powikłań infekcyjnych zaobserwowano, że w czasie 14 dni od zabiegu u osób ze stężeniem IL-6 powyżej 278,88 pg/ml, podobnie jak to miało miejsce w stosunku do powikłań ogółem, w większym odsetku i szybciej niż w grupie z niższym poziomem IL-6 występowały powikłania infekcyjne (rycina 5.8.2.). Stężenie „wysokie” IL-6 związane było z istotnym, 2,5-krotnym wzrostem ryzyka powikłań infekcyjnych w modelu jednowymiarowym (HR=2,51; 95% PU: 1,03-6,11). Po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych zakłócających ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie z „wysokimi” stężeniami IL-6 w pierwszej dobie po zabiegu, było ponad 3-krotnie wyższe: HR=3,07; 95% PU: 1,11-8,43 (tabela 5.9.2.).



Ryc. 5.9.2. Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań infekcyjnych (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-6.

Tab. 5.9.2. Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-6 w okresie pooperacyjnym.

IL-6	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Powikłania infekcyjne (*)	1217				
≤278,88 pg/ml		16/83 [19,3%]	1		
>278,88 pg/ml		7/16 [43,8%]	2,51	1,03-6,11	0,042
Powikłania infekcyjne (#)	1076				
≤278,88 pg/ml		14/74 [18,9%]	1		
>278,88 pg/ml		7/14 [50,0%]	3,07	1,11-8,43	0,030

* - jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa,

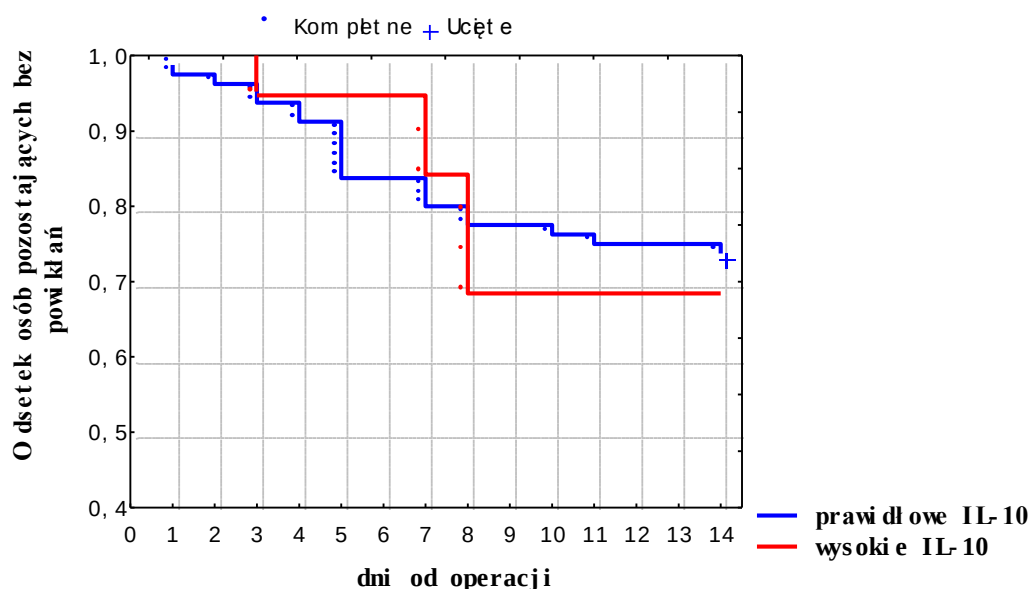
- wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa; standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, czas utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym.

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że pomiar stężenia IL-6 w surowicy pacjentów operowanych z powodu raka żołądka, może być przydatny w wyodrębnieniu chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań w okresie pooperacyjnym.

Kolejno określono przydatność oznaczania IL-10 w predykcji powikłań pooperacyjnych. Ogółem analizując krzywe Kaplana-Meyera, procentowej ilości osób pozostających bez powikłań w grupach chorych z „wysokim” i „granicznym” stężeniem IL-10, liczba osób, u których zaobserwowano powikłania nie różniła się w sposób znaczący pomiędzy grupami. Do ósmej doby po zabiegu nieco więcej powikłań występowało w grupie z „prawidłowymi” („granicznymi”) stężeniami IL-10, następnie odsetek powikłań był większy w grupie z „wysokimi” poziomami IL-10, wynosząc odpowiednio 73,7% i 68,4%. Różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne (rycina 5.9.3.).

Skumulowana proporcja osób bez powikłań ogółem

(krzywe Kaplana-Meiera; test log-rank $p=0,740$)



Ryc. 5.9.3. Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań ogółem (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-10.

W grupie chorych z „wysokimi” stężeniami IL-10 ryzyko wystąpienia dowolnego powikłania w modelu jednowymiarowym wzrastało o 16%, ale wynik nie był statystycznie istotny. Po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych zakłócających ryzyko powikłania wzrastało w tej grupie jeszcze bardziej ($HR=1,47$; 95% PU: 0,47-4,66), ale nadal pozostawało statystycznie nieistotne: $p=0,517$ (tabela 5.9.3.).

Tab. 5.9.3. Ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-10 w okresie pooperacyjnym.

IL-10	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Powikłania ogółem (*)	1169				
≤16,25 pg/ml		21/80 [26,3%]	1		
>16,25 pg/ml		6/19 [31,6%]	1,16	0,47-2,88	0,747
Powikłania ogółem (#)	1046				
≤16,25 pg/ml		17/70 [24,3%]	1		
>16,25 pg/ml		6/18 [33,3%]	1,47	0,46-4,66	0,517

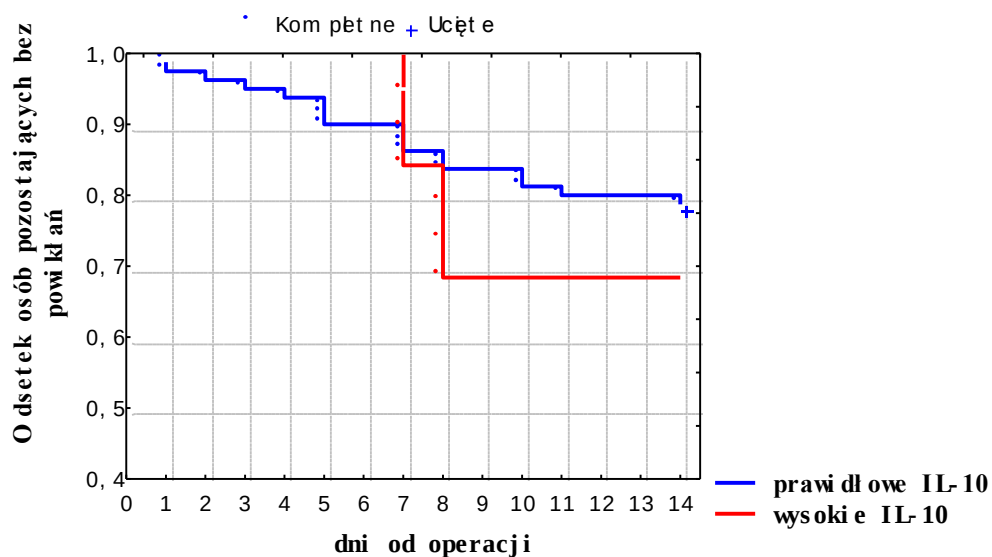
* - jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa,

- wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa; standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, czas utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym, rodzaj żywienia dojelitowego w okresie pooperacyjnym.

U chorych z „prawidłowymi” („granicznymi”) i „wysokimi” stężeniami IL-10 oceniono także częstość występowania powikłań infekcyjnych w czasie pierwszych dwóch tygodni od operacji. Obserwując przebieg krzywych Kaplana-Meyera można zauważyć, że w grupie z „granicznymi” stężeniami IL-10 powikłania infekcyjne pojawiały się stopniowo, natomiast w grupie z „wysokimi” IL-10 powikłania te występowały dopiero od 7 doby, ale już w 8 dobie było ich więcej niż w grupie z wyjściowo „granicznymi” stężeniami IL-10. Ostatecznie proporcja osób bez powikłań w 14 dobie była większa w grupie z „prawidłowymi” (78,7%) niż z „wysokimi” stężeniami IL-10 (68,4%) (rycina 5.9.4.). Obserwowane różnice między grupami nie były statystycznie istotne.

Skumulowana proporcja osób bez powikłań infekcyjnych

(krzywe Kaplana-Meiera; test log-rank $p=0,401$)



Ryc. 5.9.4. Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań infekcyjnych (krzywe Kaplana-Meiera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-10.

Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w jednowymiarowym modelu Coxa w grupie chorych z „wysokimi” stężeniami IL-10, w porównaniu do grupy ze stężeniami „prawidłowymi” („granicznymi”), wynosiło 1,48 – nie było ono jednak statystycznie istotne. W modelu wielowymiarowym ryzyko wystąpienia powikłania infekcyjnego w wymienionej grupie wzrastało jeszcze bardziej (HR=1,62; 95% PU: 0,50-5,26), ale nadal było statystycznie nieistotne (tabela 5.9.4.).

Tab. 5.9.4. Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-10 w okresie pooperacyjnym.

IL-10	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Powikłania infekcyjne (*)	1217				
≤16,25 pg/ml		17/80 [21,3%]	1		
>16,25 pg/ml		6/19 [31,6%]	1,48	0,58-3,75	0,412
Powikłania infekcyjne (#)	1076				
≤16,25 pg/ml		15/70 [21,4%]	1		
>16,25 pg/ml		6/18 [33,3%]	1,62	0,50-5,26	0,419

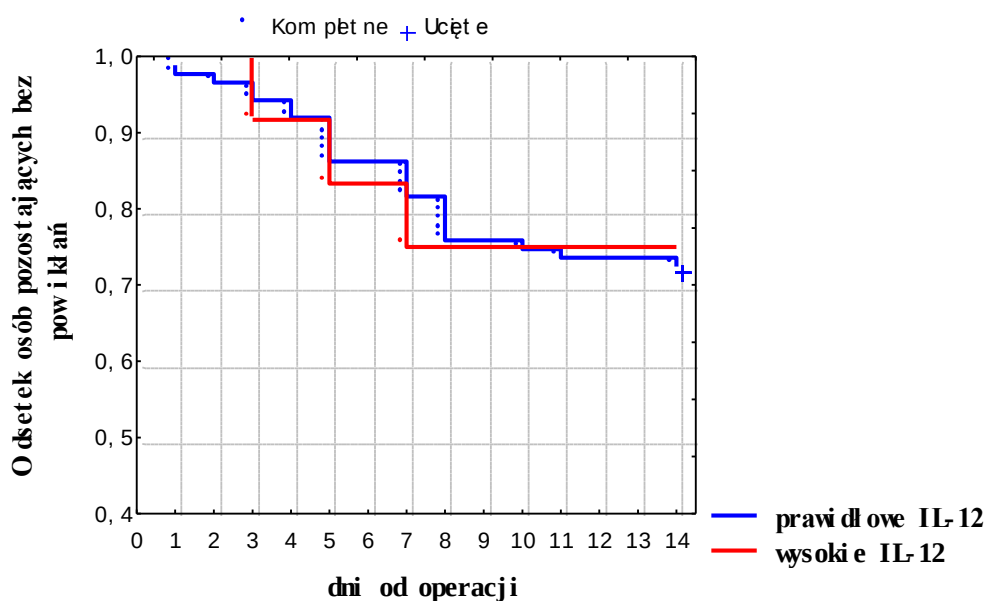
* - jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa,

- wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa; standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, czas utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym, rodzaj żywienia dojelitowego w okresie pooperacyjnym.

Po obserwacji powikłań w wyodrębnionych grupach chorych w zależności od stężenia IL-12, nie obserwowano różnic w częstości występowania powikłań ogółem w czasie. Ostatecznie po 14 dniach proporcja osób pozostających bez dowolnego powikłania była bardzo podobna w obu grupach (72,4% w grupie z „granicznymi” i 75,0% w grupie z „wysokimi” wartościami IL-12) (rycina 5.9.5.).

Skumulowana proporcja osób bez powikłań ogółem

(krzywe Kapłana-Meiera; test log-rank $p=0,896$)



Ryc. 5.9.5. Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań ogółem (krzywe Kapłana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-12.

W modelu jednoczynnikowym Coxa ryzyko wystąpienia powikłania wśród chorych z „wysokimi” wartościami IL-12 bliskie było jedności (HR=0,92; 95% PU: 0,28-3,07). W modelu wielowymiarowym zaobserwowano, że w grupie z „wysokimi” wartościami IL-12 ryzyko wystąpienia powikłania było niższe o 51%, ale pozostawało statystycznie nieistotne (tabela 5.9.5.).

Tab. 5.9.5. Ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-12 w okresie pooperacyjnym.

IL-12	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Powikłania ogółem (*)	1169				
≤112,8 pg/ml		24/87 [27,6%]	1		
>112,8 pg/ml		3/12 [25,0%]	0,92	0,28-3,07	0,897
Powikłania ogółem (#)	1046				
≤112,8 pg/ml		21/77 [27,3%]	1		
>112,8 pg/ml		2/11 [18,2%]	0,49	0,10-2,31	0,366

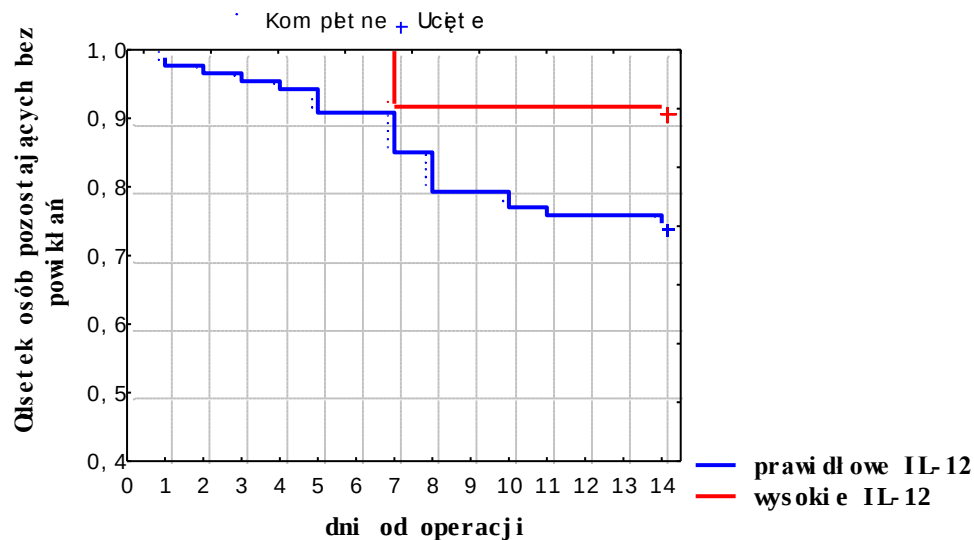
* - jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa,

- wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa; standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, czas utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym, rodzaj żywienia dojelitowego w okresie pooperacyjnym.

W grupie z „wysokimi” wartościami IL-12 obserwowano w czasie mniej powikłań infekcyjnych niż w grupie z „prawidłowymi” („granicznymi”) wartościami tej cytokiny (8,3% vs 25,3%; p – w teście log-rank=0,195). Obserwowana różnica nie była statystycznie istotna (rycina 5.9.6.).

Skumulowana proporcja osób bez powikłań i infekcyjnych

(krzywe Kaplan-Meiera; test log-rank $p=0,195$)



Ryc. 5.9.6. Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań infekcyjnych (krzywe Kaplan-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-12.

Ryzyko wystąpienia powikłania infekcyjnego w grupie z „wysokimi” wartościami IL-12, w porównaniu z grupą z „granicznymi” stężeniami IL-12, było mniejsze zarówno w modelu jednowymiarowym (HR=0,30; 95% PU: 0,04-2,25), jak i wielowymiarowym (HR=0,20; 95% PU: 0,03-1,60), jednak nieistotne statystycznie (tabela 5.9.6.).

Tab. 5.9.6. Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-12 w okresie pooperacyjnym.

IL-12	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Powikłania infekcyjne (*)	1217				
≤112,8 pg/ml		22/87 [25,3%]	1		
>112,8 pg/ml		1/12 [8,3%]	0,30	0,04-2,25	0,243
Powikłania infekcyjne (#)	1076				
≤112,8 pg/ml		20/77 [26,0%]	1		
>112,8 pg/ml		1/11 [9,1%]	0,20	0,03-1,60	0,129

* - jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa,

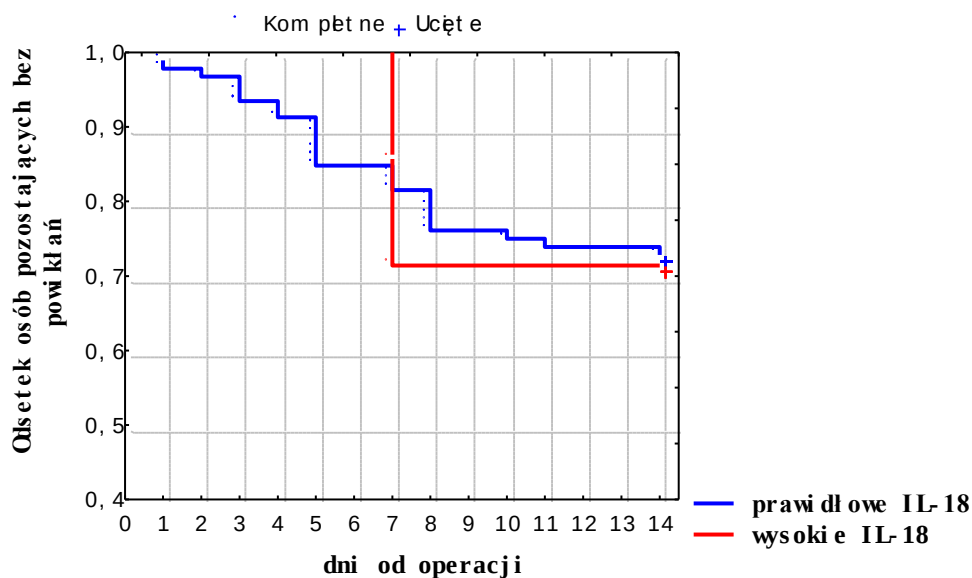
- wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa; standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, czas utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym, rodzaj żywienia dojelitowego w okresie pooperacyjnym.

Należy zwrócić uwagę, iż uzyskane zależności dotyczące obserwowanej liczby powikłań i wartości ryzyka mogą być następstwem doboru próby, ponieważ liczebność grupy z wysokimi ($>112,8$ pg/ml) stężeniami w pierwszej dobie po zabiegu była relatywnie mała (12 chorych).

Po wyodrębnieniu grup z „granicznym” ($\leq 615,8$ pg/ml) i „wysokim” ($>615,8$ pg/ml) stężeniem IL-18 zaobserwowano, podobnie jak to miało miejsce w przypadku IL-10, iż do siódmej doby po operacji powikłania występowały wyłącznie w grupie z „granicznym” poziomem IL-18. W grupie chorych z „wysokimi” stężeniami IL-18 powikłania zaobserwowano dopiero w 7 dobie, ale odsetek osób z powikłaniami od razu przekroczył ilość powikłań występujących u chorych z „prawidłowymi” („granicznymi”) wartościami IL-18. Obserwowane na przestrzeni czasu różnice nie były statystycznie istotne (rycina 5.9.7.).

Skumulowana proporcja osób bez powikłań ogółem

(krzywe Kaplana-Meiera; test log-rank $p=0,983$)



Ryc. 5.9.7. Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań ogółem (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-18.

W grupie chorych z „wysokim” stężeniem IL-18 nie obserwowano wzrostu ryzyka wystąpienia powikłania w jednowymiarowym modelu regresji proporcjonalnej Coxa (HR=1,01; 95% PU: 0,24-4,29). Niewielkie 22% zwiększenie ryzyka zaobserwowano

po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych zakłócających, ale nie było ono statystycznie istotne (tabela 5.9.7.). Zwraca uwagę fakt, że grupa osób z wysokim IL-18 była bardzo mało liczna, gdyż wynosiła tylko 7 osób, co prawdopodobnie wpłynęło na charakter uzyskanych wyników.

Tab. 5.9.7. Ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-18 w okresie pooperacyjnym.

IL-18	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Powikłania ogółem (*)	1169				
≤615,8 pg/ml		25/92 [27,2%]	1		
>615,8 pg/ml		2/7 [28,6%]	1,01	0,24-4,29	0,983
Powikłania ogółem (#)	1046				
≤615,8 pg/ml		22/82 [26,8%]	1		
>615,8 pg/ml		1/6 [16,7%]	1,22	0,15-10,01	0,855

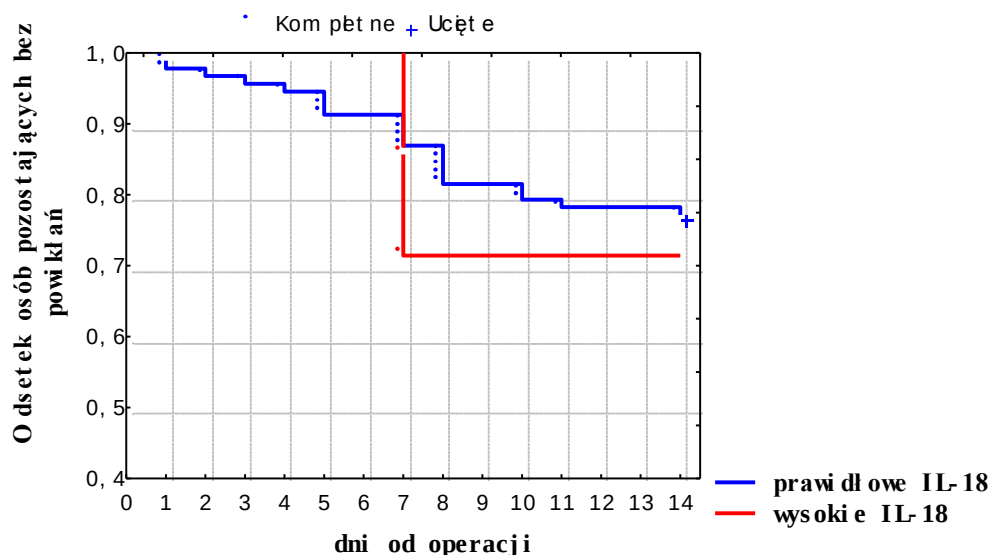
* - jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa.

- wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa; standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, czas utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym, rodzaj żywienia dojelitowego w okresie pooperacyjnym.

Analizując występowanie powikłań infekcyjnych w wyodrębnionych grupach „granicznego” i „wysokiego” stężenia IL-18 obserwowano sytuację bardzo podobną, jak w przypadku analizy wszystkich powikłań łącznie. Jedyne różnice polegały na tym, że po 14 dniach proporcje osób pozostających bez powikłań infekcyjnych bardziej różniły się pomiędzy grupami, jednak stwierdzone różnice (77,2% vs 71,4%) nadal nie były statystycznie istotne (rycina 5.9.8.).

Skumulowana proporcja osób bez powikłań infekcyjnych

(krzywe Kaplana-Meiera; test log-rank $p=0,737$)



Ryc. 5.9.8. Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań infekcyjnych (krzywe Kaplana-Meiera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-18.

W grupie z „wysokimi” wartościami IL-18 ryzyko wystąpienia powikłania infekcyjnego wzrastało o 28% (HR=1,28; 95% PU: 0,30-5,46) w modelu jednowymiarowym, a po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych zakłócających obniżało się do wartości 1,16. Oszacowane wartości ryzyka w modelach Coxa nie były statystycznie istotne (tabela 5.9.8.).

Tab. 5.9.8. Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-18 w okresie pooperacyjnym.

IL-18	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Powikłania infekcyjne (*)	1217				
≤615,8 pg/ml		21/92 [22,8%]	1		
>615,8 pg/ml		2/7 [28,6%]	1,28	0,30-5,46	0,739
Powikłania infekcyjne (#)	1076				
≤615,8 pg/ml		20/82 [24,4%]	1		
>615,8 pg/ml		1/6 [16,7%]	1,16	0,14-9,55	0,889

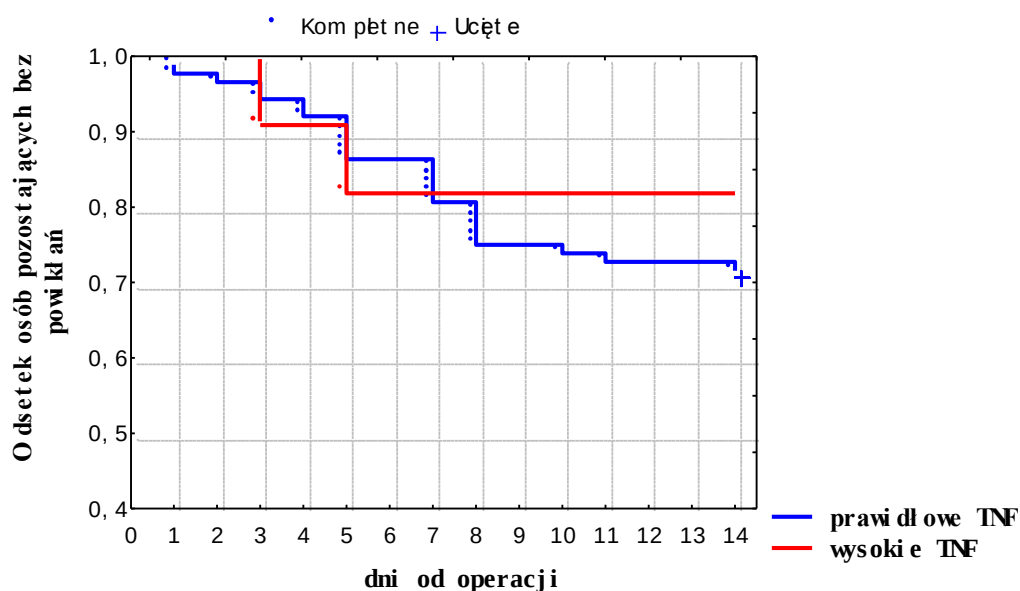
* - jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa.

- wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa; standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, czas utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym, rodzaj żywienia dojelitowego w okresie pooperacyjnym.

Analizie poddano również $\text{TNF-}\alpha$, dla którego także wyodrębniono, na podstawie pomiarów stężeń w surowicy krwi w pierwszej dobie po zabiegu, grupę z „prawidłowymi” („granicznymi”) i „wysokimi” wartościami tej cytokiny. Analizując krzywe Kaplana-Meyera zaobserwowano, że częstość występowania powikłań nie różniła się w sposób istotny pomiędzy grupami, niemniej jednak od siódmej doby liczba osób bez powikłań w grupie z „wysokimi” stężeniami $\text{TNF-}\alpha$ była większa, niż w grupie z „granicznymi” poziomami $\text{TNF-}\alpha$. Różnica w proporcji osób pozostających bez powikłań sięgała 10% (rycina 5.9.9.).

Skumulowana proporcja osób bez powikłań ogółem

(krzywe Kaplana-Meyera; test log-rank $p=0,529$)



Ryc. 5.9.9. Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań ogółem (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem $\text{TNF-}\alpha$.

Ryzyko wystąpienia dowolnego typu powikłania w grupie z „wysokimi” stężeniami $\text{TNF-}\alpha$ malało w modelu jednoczynnikowym o 36%, nie było ono jednak statystycznie istotne ($\text{HR}=0,64$; 95% PU: 0,15-2,69). W wielowymiarowym modelu regresji proporcjonalnej Coxa zaobserwowano w tej samej grupie chorych zmniejszenie ryzyka o 31%, ale także nieistotne statystycznie (tabela 5.9.9.).

Tab. 5.9.9. Ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie chorych z „wysokim” poziomem TNF- α w okresie pooperacyjnym.

TNF- α	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Powikłania ogółem (*)	1169				
≤38,0 pg/ml		25/88 [28,4%]	1		
>38,0 pg/ml		2/11 [18,2%]	0,64	0,15-2,69	0,540
Powikłania ogółem (#)	1046				
≤38,0 pg/ml		21/79 [26,6%]	1		
>38,0 pg/ml		2/9 [22,2%]	0,69	0,13-3,70	0,668

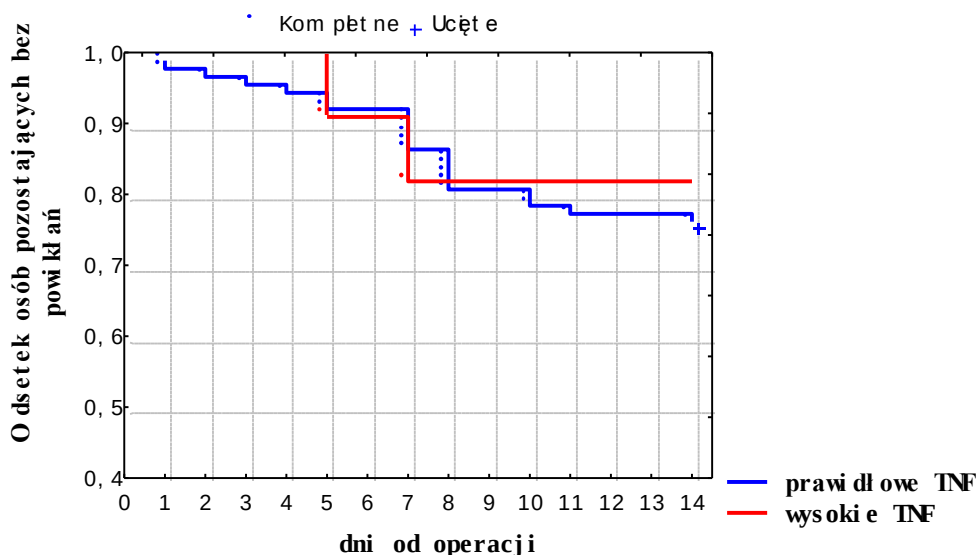
* - jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa,

- wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa; standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, czas utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym, rodzaj żywienia dojelitowego w okresie pooperacyjnym.

Badając częstość występowania powikłań infekcyjnych w zależności od poziomu TNF- α w pierwszej dobie po zabiegu, nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy wyodrębnionymi grupami (rycina 5.9.10.).

Skumulowana proporcja osób bez powikłań infekcyjnych

(krzywe Kaplana-Meiera; test log-rank p=0,704)



Ryc. 5.9.10. Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań infekcyjnych (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem TNF- α .

Nie zaobserwowano także istotnego wpływu „wysokich” wartości $TNF-\alpha$ na ryzyko wystąpienia powikłania infekcyjnego w modelu Coxa. W modelu jednowymiarowym ryzyko to malało o 24%, jednak po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych zakłócających wynosiło 1,0 (tabela 5.9.10.).

Tab. 5.9.10. Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie chorych z wysokim poziomem $TNF-\alpha$ w okresie pooperacyjnym.

$TNF-\alpha$	Osoboczas obserwacji [dni]	Liczba powikłań /liczba badanych	Ryzyko wystąpienia powikłań [HR]	95% PU	p
Powikłania infekcyjne (*)	1217				
≤38,0 pg/ml		21/88 [23,9%]	1		
>38,0 pg/ml		2/11 [18,2%]	0,76	0,18-3,24	0,710
Powikłania infekcyjne (#)	1076				
≤38,0 pg/ml		19/79 [24,1%]	1		
>38,0 pg/ml		2/9 [22,2%]	1,00	0,19-5,19	0,999

* - jednowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa,

- wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa; standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, rodzaj zabiegu operacyjnego; stan odżywienia, czas utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym, rodzaj żywienia dojelitowego w okresie pooperacyjnym.

5.10. Czas hospitalizacji i analiza kosztów a stosowane żywienie dojelitowe

5.10.1. Czas hospitalizacji

W przeprowadzonych badaniach oceniano także czas pobytu chorych w szpitalu. (tabela 5.9.1.). Średni czas hospitalizacji pacjentów wynosił 13,7 dni. Średni czas pobytu chorych w szpitalu żywionych preparatem immunomodulującym wynosił 13,2 dni i był o 1 dzień krótszy niż u chorych żywionych w sposób standardowy. Obserwowana różnica pomiędzy grupami nie była jednak statystycznie istotna. Podobnie nie zaobserwowano znamiennych różnic pomiędzy grupami osób odżywionych prawidłowo i niedożywionych w grupie standard. Różnic w czasie hospitalizacji nie stwierdzono także pomiędzy grupami pacjentów niedożywionych i prawidłowo odżywionych w grupie chorych, u których stosowano żywienie immunomodulujące.

Tab. 5.10.1. Czas hospitalizacji w grupach zastosowanego żywienia (standard, immunomodulacja) oraz w zależności od poziomu odżywienia badanych chorych.

Immunomodulacja) oraz w zależności od poziomu odżywienia badanych chorych.				
	Standard [n=54]		Immunomodulacja [n=45]	
<i>średni czas hospitalizacji [dni]</i> <i>średnia, (SD)</i> <i>min – max</i>				
	14,2 (8,2) 7-39		13,2 (5,4) 8-30	
	p ^{\$} =0,821			
	Prawidłowo odżywieni [n=34]	Niedożywieni [n=20]	Prawidłowo odżywieni [n=34]	Niedoży- wieni [n=11]
<i>średni czas hospitalizacji [dni]</i> <i>średnia, (SD)</i> <i>min – max</i>				
	15,2 (9,6) 7 - 39	12,4 (4,8) 8 - 28	13,1 (5,8) 8 - 30	13,4 (4,4) 8 - 21
	p ^{\$} =0,712		p ^{\$} =0,613	

p^S - test Manna-Whitneya.

Porównując średni czas hospitalizacji po zabiegu w grupie chorych prawidłowo odżywionych i niedożywionych zaobserwowano, że osoby niedożywione niespodziewanie hospitalizowane były średnio o 1,5 dnia krócej. Należy jednak podkreślić, że w grupie badawczej nie było chorych z ciężkim niedożywieniem. Obserwowana różnica nie była statystycznie istotna. Podobnie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy

osobami grupy standard i immunomodulacji, zarówno wśród prawidłowo odżywionych, jak i niedożywionych (tabela 5.10.2.).

Tab. 5.10.2. Czas hospitalizacji chorych i rodzaj zastosowanego żywienia w badanych grupach.

	Prawidłowo odżywieni [n=68]	Niedożywieni [n=31]		
<i>średni czas hospitalizacji [dni]</i>				
<i>średnia, (SD)</i>	14,2 (8,0)	12,7 (4,6)		
<i>min - max</i>	7-39	8-28		
	p ^{\$} =0,988			
	Standard [n=34]	Immuno- modulacja [n=34]	Standard [n=20]	Immuno- modulacja [n=11]
<i>średni czas hospitalizacji [dni]</i>				
<i>średnia, (SD)</i>	15,2 (9,6)	13,1 (5,8)	12,4 (4,8)	13,4 (4,4)
<i>min - max</i>	7-39	8-30	8-28	8-21
	p ^{\$} =0,848		p ^{\$} =0,430	

p^s - test Manna-Whitneya.

Kolejno podjęto próbę określenia, czy zastosowanie żywienia immunomodulującego zmniejsza ryzyko wydłużenia czasu hospitalizacji. Aby możliwe było oszacowanie tego ryzyka, należało wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki (zmienne zakłócające), które także mają wpływ na czas trwania hospitalizacji, jak stan kliniczny pacjenta przed operacją oraz rodzaj zabiegu operacyjnego. Ze względu na fakt, że rozkład liczby dni nie był zgodny z rozkładem Poissona, do oszacowania ryzyka wykorzystano ujemny model regresji dwumianowej (uogólniony model Poissona). Jako zmienne zakłócające w modelu uznano: wiek chorych, płeć, stopień zaawansowania raka żołądka, typ Lauren, stan odżywienia przed zabiegiem, utratę masy ciała przed operacją oraz rodzaj zabiegu operacyjnego. Ryzyko wydłużenia hospitalizacji o jeden dzień po zastosowaniu żywienia immunomodulującego malało zaledwie o 4% i nie było statystycznie istotne (RR=0,96; 95% PU: 0,80-1,16). Następnie wzięto pod uwagę, że jeden dzień może być zbyt krótkim okresem czasu, aby w badanej próbie zaobserwować wpływ stosowanego rodzaju żywienia na czas hospitalizacji. Uwzględniono także okres dwóch i trzech dni (tabela 5.10.3.).

Tab. 5.10.3. Ryzyko wydłużenia hospitalizacji związane z żywieniem immunomodulującym (wielowymiarowy ujemny model regresji dwumianowej*).

Ryzyko wydłużenia hospitalizacji o zdefiniowany wymiar czasu [dni]	Wartość ryzyka [RR]	95 % PU	P
1 dzień	0,96	0,80-1,16	0,669
2 dni	0,95	0,79-1,16	0,637
3 dni	0,79	0,63-0,97	0,029

* - standaryzowano na wiek, płeć, zaawansowanie raka żołądka (stage), typ Lauren, stan odżywienia przed zabiegiem, czas utraty masy ciała przed operacją, rodzaj zabiegu operacyjnego.

Zaobserwowano, że żywienie immunomodulujące w istotny sposób zmniejsza ryzyko wydłużenia hospitalizacji o trzy dni (RR=0,79; 95% PU: 0,63-0,97).

5.10.2. Analiza kosztów

Podjęto także próbę analizy typu koszt - efekt. W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano, że średni czas hospitalizacji chorych żywionych standardowo był o 1 dzień dłuższy niż czas hospitalizacji pacjentów żywionych preparatem immunomodulującym. Porównanie to nie brało jednak pod uwagę potencjalnego wpływu wielu zmiennych zakłócających, jak stan kliniczny pacjenta, jego wiek, płeć czy rodzaj przeprowadzonego zabiegu, które dodatkowo wpływają na ten czas. Kiedy zmienne te uwzględniono w modelu wielowymiarowym wykazano, że żywienie immunomodulujące istotnie zmniejszało ryzyko wydłużenia czasu hospitalizacji o 3 dni (RR=0,79; 95% PU: 0,63 – 0,97).

Koszt przeciętnego pobytu pacjenta operowanego z powodu raka żołądka, u którego nie obserwowano powikłań i którego czas pobytu na oddziale nie przekraczał 10 dni, szacowany jest na około 8 000,00 PLN. Na koszt ten składają się głównie koszty zabiegu operacyjnego oraz leczenia chorego w pierwszych dniach po operacji.

Wystąpienie powikłania w okresie pooperacyjnym znacznie zwiększa koszty leczenia. W sytuacji takiej na dodatkowy koszt składa się cena leków służących do leczenia stwierdzonego powikłania oraz koszt wydłużonej hospitalizacji. Dodatkowy koszt leczenia powikłania typu zapalenie płuc o dobrym rokowaniu szacowany jest na około 4 000,00 PLN, natomiast jeśli powikłanie to ma cięższy charakter, wówczas leczenie kosztuje dodatkowo około 7 000,00-8 000,00 PLN lub drożej.

W objętej badaniami grupie chorych, w przypadku wystąpienia powikłania w postaci zapalenia płuc z towarzyszącą infekcją rany operacyjnej, czas pobytu pacjenta na oddziale wydłużał się co najmniej o 7 dni, czasami sięgając nawet 30 dni, zwiększając koszt hospitalizacji o 50-100%. Koszt pobytu pacjenta z tego typu powikłaniem kształtował się w granicach 12 000,00-15 000,00 PLN.

Stosowanie preparatu immunomodulującego do żywienia pacjentów w okresie pooperacyjnym stanowi koszt około 59,00 PLN na jednego chorego na dobę, a preparatu standardowego – około 47,00 PLN. Ten dodatkowy wydatek około 12,00 PLN na chorego na dobę preparatu immunomodulującego stosowanego przez okres 7 dni daje kwotę 84,00 PLN.

W badaniach wykazano, że żywienie immunomodulujące w istotny sposób zmniejszało ryzyko wystąpienia powikłania infekcyjnego u chorych, którzy przed zabiegiem operacyjnym spełniali kryteria niedożywienia. W tej grupie wartość NNT wynosiła 65 osób, co oznaczałoby, że koszt uniknięcia jednego powikłania infekcyjnego w przeliczeniu na leczenie immunomodulujące wynosiłby około 5 460,00 PLN (65 osób x 84,00 PLN za 7-dniowy okres leczenia immunomodulującego w okresie pooperacyjnym). Tym samym koszt ten jest porównywalny z dodatkowym kosztem leczenia chorego, u którego wystąpiło powikłanie typu zapalenie płuc o dobrym rokowaniu. W przypadku rozpoznanego u chorego zapalenia płuc, które wymaga dłuższego leczenia antybiotykami i w następstwie wydłużenia czasu pobytu chorego w szpitalu, zastosowanie żywienia immunomodulującego po zabiegu operacyjnym daje oszczędności przekraczające 2 500,00 PLN (wydłużenie hospitalizacji z powodu konieczności leczenia poważnego zapalenia płuc to koszt około 8 000,00 PLN, natomiast zastosowanie żywienia immunomodulującego u 65 osób, by uniknąć takiego powikłania, to koszt do 5 500,00 PLN).

W przeprowadzonych badaniach nie wykazano istotnego wpływu żywienia immunomodulującego na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłania w okresie pooperacyjnym u chorych, którzy przed zabiegiem operacyjnym byli prawidłowo odżywieni. Z tego powodu trudne jest podjęcie wiążącej dyskusji czy i w jakim stopniu zastosowanie żywienia immunomodulującego w tej grupie pacjentów przyniosłoby korzyści finansowe.

Powyższa analiza kosztów pokazuje, że w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania oraz o realne ceny procedur medycznych, stosowanie w sposób rutynowy żywienia immunomodulującego u pacjentów niedożywionych, u których wykonano resekcję żołądka z powodu raka, powinno przynieść korzyści finansowe.

6. Dyskusja

Niedożywienie białkowo-energetyczne stanowi częsty problem u chorych leczonych szpitalnie. Na podstawie badań ocenia się, że 30-50% chorych przyjmowanych do szpitali ma cechy niedożywienia, a u większości z nich stan ten pogłębia się w trakcie pobytu w szpitalu (66,72-74).

Następstwa niedożywienia w okresie przed operacją opisał po raz pierwszy Studley w latach 30-tych XX wieku, który zaobserwował bezpośredni związek między przedoperacyjną utratą masy ciała a śmiertelnością pooperacyjną. Udowodnił, że przedoperacyjna utrata masy ciała nieprzekraczająca 20% spowodowała zgon u 3% pacjentów po operacji, natomiast u chorych z utratą masy ciała większą niż 20% śmiertelność wynosiła około 30% (65).

Niedożywienie, będące jednym z elementów zespołu wyniszczenia nowotworowego, jest częstym powikłaniem występującym u pacjentów z chorobą nowotworową. Z danych w piśmiennictwie wynika, iż 45-60% chorych na raka już w momencie przyjęcia do szpitala wykazuje ubytek masy ciała wynoszący 10-20%, który ulega pogłębieniu w miarę dalszego rozwoju choroby. Główny objaw zespołu wyniszczenia u chorych na nowotwory złośliwe, jakim jest ubytek masy ciała, jest konsekwencją systemowego i miejscowego wpływu nowotworu (89,92).

Dynamika rozwoju niedożywienia jest bardzo różna, zależy od rodzaju choroby nowotworowej, jej lokalizacji oraz zastosowanego leczenia. Niedożywienie rozwija się szybciej, jeżeli nowotwór złośliwy jest umiejscowiony w wyższym odcinku przewodu pokarmowego. Frączek i wsp. (23), Skowrońska-Piekarska i wsp. (99), Norman i wsp. (101), Onopriev i wsp. (102), Tisdale (103) podają, że niedożywienie występuje u około 60-80% chorych z rakiem żołądka.

Niedożywienie wiąże się ze zmianą składu biochemicznego organizmu, dochodzi do zaburzeń hormonalnych oraz zaburzeń metabolicznych, w których biorą udział cytokiny. Aktualna wiedza na temat etiopatogenezy niedożywienia oraz urazu operacyjnego udowadnia, że kluczową rolę w uruchomieniu kaskady zaburzeń metabolicznych odgrywają cytokiny, szczególnie $\text{TNF-}\alpha$, jak również mediatory reakcji zapalnej (115-118).

Ważnym, chociaż zwykle niedocenianym następstwem niedożywienia i urazu operacyjnego, są zaburzenia ze strony układu odpornościowego i w konsekwencji zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych, wydłużenie czasu pobytu chorego w szpitalu, zwiększanie kosztów leczenia i wydłużenie okresu rehabilitacji. Chorzy na

nowotwory złośliwe należą do grupy najbardziej narażonych na wystąpienie upośledzenia czynności układu odpornościowego (71-74,139). Dlatego też pierwszym zadaniem jest identyfikacja pacjentów niedożywionych lub tych, u których występuje ryzyko niedożywienia, przy zastosowaniu metod służących do przesiewowej oceny stanu odżywienia (83,85,90-93). Kolejny etap to wprowadzenie leczenia żywieniowego, jako integralnej części kompleksowego leczenia niedożywionych chorych na nowotwory (91,115,173-175). Początkowo preferowano żywienie pozajelitowe, a w ostatnich latach zwraca się większą uwagę na żywienie dojelitowe, którego korzystny wpływ na zachowanie funkcji jelita i zmniejszenie częstości powikłań został udowodniony w wielu badaniach z randomizacją (181-183,200,201). Ciągłe jednak zostaje sprawą otwartą wybór optymalnej diety, która wpływałaby nie tylko na stan odżywienia, ale również korygowała inne zaburzenia związane z niedożywieniem i urazem. Chociaż oczekiwania związane z dietami wspomagającymi odporność były, jak się wydaje, zbyt duże, pojawiły się kontrowersje po badaniach, które nie wykazały wyższości diet immunologicznie czynnych nad dietami standardowymi (251-255). Jednak w wielu badaniach wykazano, że stosowanie diet wzbogaconych w arginę, glutaminę, nukleotydy i kwasy tłuszczowe omega-3 zmniejsza częstość powikłań pooperacyjnych i skraca czas pobytu w szpitalu (236,244-247). Wpływ leczenia żywieniowego na układ odpornościowy u chorych po rozległych operacjach chirurgicznych jest nadal mało poznany. Dlatego też podjęto kolejne badania, celem poznania działania diety immunomodulującej na układ immunologiczny oraz wpływu na przebieg kliniczny u chorych po operacji z powodu nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Do prezentowanych badań wykorzystano wskaźniki stanu odżywienia (procentowa utrata masy ciała, poziom albumin w surowicy krwi, całkowita liczba limfocytów w krwi obwodowej), według których wyodrębniono grupę chorych z niedożywieniem lekkiego i umiarkowanego stopnia oraz grupę pacjentów z prawidłowym odżywieniem.

Badania Powell-Tuck i wsp. (270), Ravasco i wsp. (271), Mourao i wsp. (272) wykazały, że wskaźnik stanu odżywienia, jakim jest procentowy ubytek masy ciała, to czułe narzędzie monitorowania stanu odżywienia. W prezentowanych badaniach ubytek masy ciała przed operacją wynosił 7,8-10,3% i jest on porównywalny z wynikami badań Rey-Ferro i wsp. (273), w których przedoperacyjna ocena odżywienia chorych z rakiem żołądka wykazała średnią utratę masy ciała na poziomie 10%. Ogółem stan niedożywienia w oparciu o wskaźnik procentowego ubytku masy ciała charakteryzuje 62,6% chorych. Jest to najwyższy odsetek chorych niedożywionych, biorąc pod uwagę pozostałe wykorzystane wskaźniki stanu odżywienia. Wydaje się, że przyczyną takiego stanu jest prezentowana

w badaniach własnych grupa pacjentów z nowotworem złośliwym górnego odcinka przewodu pokarmowego - rakiem żołądka, charakteryzująca się dużą utratą masy ciała.

W oparciu o całkowitą liczbę limfocytów w 1 mm^3 krwi obwodowej, w badaniach własnych wykazano 38,4% chorych niedożywionych. Poziom CLL przed operacją w prezentowanych badaniach wahał się w granicach 1 742-1 548 w 1 mm^3 . Zbliżone wartości stwierdzono w badaniach przeprowadzonych przez Słotwińskiego i wsp. (274), u chorych z rakiem przełyku, gdzie przed zabiegiem operacyjnym CLL wahała się w granicach 2 190-1 562 w 1 mm^3 .

Mniejszy odsetek chorych niedożywionych – 17,2% stwierdzono w badaniach własnych na podstawie poziomu albumin, który średnio przed operacją wahał się w granicach 3,7-4,0 g/dl. Wynik ten można porównać do średniego poziomu albumin chorych z rakiem żołądka w okresie przed operacją (3,8-4,3 g/dl) w badaniach prowadzonych przez Komorowskiego i wsp. (275). Zbliżone wartości również u chorych z rakiem żołądka, potwierdzają badania Rey-Ferro i wsp. (273), którzy wykazali, że średni poziom albumin w surowicy przed operacją wyniósł 3,8 g/dl (SD=0,6), co wskazało na umiarkowane niedożywienie. Niewielki odsetek chorych niedożywionych na podstawie poziomu albumin (17,2%) jest również zbliżony do poziomu 14,9% u Kyle i wsp. (97), oraz poziomu 16,9% u Walewskiej (76). Podobnie Santosi wsp. (276) zaobserwowali nieznaczne tylko różnice w poziomach albumin u chorych prawidłowo odżywionych i niedożywionych. Wyniki te są potwierdzeniem opinii Szczygła (90), że hipoalbuminemia jest przede wszystkim wskaźnikiem ciężkości choroby i stanu nawodnienia ustroju, a nie następstwem niedożywienia. Dlatego też poziom albumin w surowicy krwi nie powinien być brany pod uwagę jako jedyny wskaźnik stanu odżywienia. Jednakże w większości literatury, dotyczącej badań nad niedożywieniem, autorzy uwzględniają poziom albumin. Podobnie wszyscy wyżej cytowani autorzy do oceny stanu odżywienia wykorzystali przynajmniej dwa lub więcej wskaźników, przy czym wskaźnik utraty masy ciała oraz poziom albumin w surowicy krwi występował zawsze.

W pracy wykorzystano również test przesiewowy oceny stanu odżywienia według Szczygła 2003, na podst. Thorsdottir i wsp., Clin. Nutr. 1999 (90, 93), który obejmował m.in. wywiad dotyczący niezamierzonej utraty masy ciała, objawów ze strony układu pokarmowego (wymioty, biegunka, trudności w połykaniu, brak apetytu). Ogółem kryteria niedożywienia w oparciu o test spełniało 50% ogółu badanych.

Zróznicowane wyniki poszczególnych wskaźników oceny stanu odżywienia, które zostały wykorzystane w badaniach własnych u chorych przed zabiegiem operacyjnym,

świadczą o tym, że nie ma precyzyjnych narzędzi w tym względzie. Opinię tę potwierdzają również badania wielu innych autorów (85,91,94). Dlatego właściwym jest uwzględnianie kilku wskaźników stanu odżywienia w określaniu stopnia niedożywienia u chorych.

W przedstawionej analizie badawczej 99 chorych z rakiem żołądka wyodrębniono dwie grupy. Jedną z nich stanowili chorzy zakwalifikowani do żywienia dojelitowego – dietą immunomodulującą, a drugą grupą byli pacjenci z żywieniem dojelitowym – dietą standardową. Poziom badanych wskaźników stanu odżywienia był porównywany między grupami. Wartości badanych parametrów stanu odżywienia nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Dodatkowo, w charakterystyce stanu odżywienia obliczono średnią masę ciała pacjentów zakwalifikowanych do badania, która wynosiła 69,9 kg i nie różniła się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami. Podobnie obie grupy nie różniły się wartościami Body Mass Index oraz wynikami pomiaru tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

Po oznaczeniu parametrów stanu odżywienia, wyodrębniono grupę chorych niedożywionych, biorąc pod uwagę przynajmniej dwa wybrane kryteria (wskaźniki stanu odżywienia): stężenie albumin w surowicy krwi, całkowitą liczbę limfocytów oraz utratę masy ciała. Na podstawie wyznaczonych kryteriów, ogółem do grupy osób z niedożywieniem zakwalifikowano 31% pacjentów, (37% w grupie standard i 24,4% w grupie immunomodulacji). Różnica pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna.

We wcześniejszych badaniach prowadzonych w I Klinice Chirurgicznej w Krakowie, w latach 1998-2002 cechy niedożywienia wykazało 56,6% pacjentów (277). Inne badania przeprowadzone przez Walewską (76), dotyczące chorych z rakiem przewodu pokarmowego, w tym żołądka, wykazały 54,1% chorych niedożywionych. Obecne badania wykazują nieco mniejszy procent chorych niedożywionych w porównaniu do lat poprzednich. Różnica może wynikać z faktu, iż zgodnie z ustalonymi kryteriami kwalifikacji – z badania wyłączono chorych ciężko niedożywionych.

Analogicznie, jak przed operacją, oznaczano również parametry stanu odżywienia w ciągu pierwszych 7 dni po zabiegu operacyjnym. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły, że duży uraz, jakim jest zabieg operacyjny, prowadzi do obniżenia wskaźników stanu odżywienia. Takie wnioski uzyskali również Ward i wsp. (114), Wilmore i wsp. (115), Słotwiński (266), Murphy i wsp. (278).

Poziom albumin po zabiegu operacyjnym gwałtownie się obniżył do 3 doby i wynosił średnio w 1 dobie 2,7 g/dl w grupie standard oraz 2,8 g/dl w grupie immunomodulacji. Obserwowane zmiany poziomu albumin w surowicy krwi w pierwszej dobie po operacji są najpewniej wynikiem reakcji organizmu na uraz operacyjny i postępowanie

okołooperacyjne (utrata krwi w czasie zabiegu operacyjnego, odpowiedź hormonalna na uraz operacyjny, przetaczanie płynów infuzyjnych). Dlatego też wartość albumin w tym okresie nie powinna być brana pod uwagę, jako parametr stanu odżywienia.

Najniższą wartość całkowitej liczby limfocytów zaobserwowano w 3 dobie po operacji i wynosiła ona 995 w 1 mm³ w grupie standard oraz 901 w 1 mm³ w grupie immunomodulacji. Dopiero w 7 dobie stwierdzono poprawę obydwu parametrów, zarówno CLL, jak również albumin. Obserwowane różnice pomiędzy badanymi grupami były niewielkie i statystycznie nieistotne.

W 7 dobie po zabiegu średnia utrata całkowitej masy ciała wynosiła 1,1 kg, przy czym zwraca uwagę fakt, iż największa obserwowana utrata masy ciała wynosiła 6 kg. Najpewniej duża utrata masy ciała miała związek z zastosowaniem u chorych leczenia odwadniającego ze względu na zaburzenia układu krążenia. Z kolei u 18 objętych badaniem osób zaobserwowano zwiększenie masy ciała w tym czasie, co prawdopodobnie mogło mieć związek z podażą płynów dożylnych.

Na podstawie kolejnych badanych parametrów zaobserwowano, iż zmiana składu ustroju na poziomie molekularnym była niezależna od rodzaju zastosowanego żywienia. Beztłuszczowa masa ciała w 7 dobie po zabiegu operacyjnym obniżyła się średnio o 0,01 kg w grupie standard oraz 0,40 kg w grupie immunomodulacji. Natomiast nastąpił istotny procentowy wzrost beztłuszczowej masy ciała w obydwu grupach, średnio o 0,66-0,96%. W 7 dobie po zabiegu operacyjnym zaobserwowano statystycznie istotny ubytek tłuszczowej masy ciała wynoszący średnio 0,94 kg w grupie standardowej i 0,81 kg w grupie immunomodulacji oraz procentowy średni ubytek odpowiednio w grupach 25,5 vs 24,7%, $p=0,002$ (średni ubytek 0,96%). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Utrzymanie beztłuszczowej masy ciała na prawie nie zmienionym poziomie miało prawdopodobnie związek z dodatnim bilansem płynów. Natomiast spadek tłuszczowej masy ciała świadczy o reakcji organizmu na wzmożony katabolizm występujący w bezpośrednim okresie po operacji.

Pomiar temperatury ciała oraz oznaczenie poziomu leukocytów w surowicy krwi analizowano, jako parametry stanu klinicznego w okresie pooperacyjnym. Dokonano pomiaru temperatury oraz oznaczono wartość leukocytów kolejno w 1, 3 i 7 dobie po operacji. W poziomie temperatury nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Natomiast w pierwszej dobie po zabiegu zaobserwowano duży wzrost poziomu leukocytów, których średnia wartość wynosiła ponad 10 000/mm³. Obniżenie poziomu leukocytów nastąpiło w 3 dobie, po czym wartości wzrosły ponownie w 7 dobie.

Różnica polegała na tym, że poziomy obserwowane w grupie immunomodulacji były niższe niż w grupie standard (9578 vs 10363/mm³; p=0,049). Wynik może sugerować działanie modulatoryjne stosowanego żywienia immunomodulującego poprzez wpływ cytokin przeciwzapalnych, a przez to modulację procesów zapalnych.

Wyniki badań przeprowadzonych przez Correię i wsp. (73), Murphy'ego i wsp. (278), Jarosza i wsp. (279), Prokopowicza i wsp. (280) wskazują, że źle odżywieni pacjenci przebywający w oddziałach chirurgicznych, są bardziej narażeni na ryzyko powikłań pooperacyjnych w tym śmiertelnych niż chorzy dobrze odżywieni, poddawani tym samym zabiegom chirurgicznym i z tych samych wskazań. Borie i wsp. (281) wykazali, iż śmiertelność pooperacyjna chorych z rakiem żołądka, operowanych w 23 ośrodkach we Francji wynosiła 4%, natomiast Inoue i wsp. (282) z Japonii w swoich dwudziesto-letnich obserwacjach u 1 632 chorych stwierdzili, że śmiertelność operacyjna zmniejszyła się z 3,5% do 1%.

W prezentowanych badaniach własnych ogółem powikłania zaobserwowano u 28,3% spośród 99 objętych badaniem pacjentów. Najwięcej zaobserwowano powikłań infekcyjnych (24,2%), powikłania rany zaobserwowano u 9,1% badanych, zapalenie płuc wystąpiło u 20,4% pacjentów. W mniejszym odsetku (5,1%) wystąpiły zaburzenia układu oddechowego z wykluczeniem zapalenia płuc oraz powikłania układu krążenia u 4,0% badanych. W badanej grupie śmiertelność wynosiła 3,03% i dotyczyła wyłącznie chorych, u których stosowano żywienie standardowe. Jednak to ostatnie zjawisko nie miało znaczenia statystycznego.

Uzyskane wyniki badań występowania powikłań pooperacyjnych są zgodne z wynikami najnowszych badań przeprowadzonych przez Knasta i wsp. (52). Wśród 101 pacjentów operowanych z powodu raka wpustu obserwowano powikłania pooperacyjne u 29,7% chorych, a wskutek powikłań zmarło 6,4% chorych.

Wyniki prezentowanych badań wykazały zmniejszoną ilość powikłań w porównaniu z innymi wcześniej przeprowadzonymi badaniami. W badaniach Popieli i wsp. (283,284) przeprowadzonych w 2000 i w 2002 roku wystąpiło 32,2% powikłań pooperacyjnych wśród chorych z rakiem żołądka, a śmiertelność wynosiła 4,62%. Walewska (76) w swoich badaniach wykazała, że u chorych na raka żołądka wystąpiło 39,32% powikłań pooperacyjnych, a śmiertelność wynosiła 5,67%. Większą liczbę powikłań pooperacyjnych niż wyniki prezentowane w tej pracy przedstawił Yasuda i wsp. (285). W dokonanej retrospektywnej analizie dokumentacji 97 pacjentów z rakiem żołądka po zabiegu gastrektomii, stwierdzili zachorowalność wynoszącą 39% oraz śmiertelność wynoszącą 7%. Głuszek i wsp. (286) w prospektywnych badaniach u 253 chorych operowanych z powodu

raka żołądka wykazali, iż powikłania pooperacyjne wystąpiły u 47,7% chorych, a śmiertelność pooperacyjna wynosiła 5,3%.

Obecne badania wskazują na obniżenie zarówno powikłań, jak i śmiertelności w okresie pooperacyjnym. Wśród badanych pacjentów nie było jednak chorych z ciężkim niedożywieniem, a analiza dotyczyła tylko przypadków resekcyjnych.

Autorzy prac naukowych jak: Detsky i wsp. (67), Healey (119), Braga (120), Veen i wsp. (122), Stratton i wsp. (125) udowodnili, że u chorych z niedożywieniem, po zabiegach operacyjnych zwiększa się liczba powikłań pooperacyjnych, zarówno miejscowych dotyczących gojenia się ran, jak i ogólnych - infekcyjnych oraz niewydolności wielonarządowej. Japońscy uczeni Yasuda i wsp. (285) w swoich retrospektywnych badaniach wykazali, iż najczęstszymi powikłaniami po gastrektomii były: wysięk do jamy opłucnej (17%), nieszczelność zespolenia (14%), ropień wewnątrzbrzuszy (12%). Stwierdzili również, iż wskaźniki ryzyka zachorowalności, jak również śmiertelności były niezależne od wieku, stanu odżywienia i fazy choroby.

W badaniach własnych nie obserwowano większych różnic pomiędzy pacjentami odżywionymi prawidłowo i niedożywionymi w odsetku osób, u których występowały powikłania ogółem. Częściej w przypadku osób niedożywionych zaobserwowano natomiast powikłania rany (9,7% vs 8,8%), zapalenia płuc (25,8% vs 17,7%) i inne zaburzenia układu oddechowego (9,7% vs 2,9%), jak również powikłania układu krążenia (12,9% vs 0,0%). Wyniki jednak nie były statystycznie istotne.

Korekcja zaburzeń odporności u niedożywionych pacjentów po zabiegach operacyjnych ma istotny wpływ na zmniejszenie częstości zakażeń i innych powikłań pooperacyjnych. Zastosowanie żywienia immunomodulującego celem modulacji odpowiedzi odpornościowej w tej grupie chorych budzi coraz większe zainteresowanie. Wynika to z braku efektów leczenia innymi, nadal mało skutecznymi, środkami potęgującymi lub korygującymi reaktywność immunologiczną. Żywienie standardowe wzbogacone składnikami diety immunologicznie czynnej budzi nadzieję na przynajmniej wybiórczą zmianę funkcji komórek układu odpornościowego u pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi z cechami niedożywienia i po dużym urazie operacyjnym (264,273).

W klinice, w której prowadzono badania, po zabiegu operacyjnym – resekcyjnym z powodu raka żołądka, stosuje się schemat żywienia dojelitowego standardowego przez sondę założoną śródoperacyjnie. Natomiast u chorych ciężko niedożywionych podaje się dodatkowo żywienie pozajelitowe.

Wyniki badań własnych wskazują, iż w grupie żywienia standardowego u chorych niedożywionych w porównaniu z grupą osób prawidłowo odżywionych częściej występują powikłania ogółem (35,0% vs 26,5%) oraz powikłania infekcyjne (35,0% vs 20,6%). Ponadto w dokonanej analizie występowania powikłań osobno w grupie osób prawidłowo odżywionych i niedożywionych zaobserwowano zdecydowanie większą różnicę w odsetku powikłań (rzędu 26%) na korzyść grupy żywionej preparatem immunomodulującym wśród pacjentów niedożywionych. Wyniki te potwierdzają również doniesienia na temat pozytywnego wpływu żywienia immunomodulującego w porównaniu z żywieniem standardowym u chorych operowanych z powodu nowotworów przewodu pokarmowego. Wcześniejsze wyniki badań prowadzonych w I Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej w Krakowie (229) również wykazały, że żywienie immunomodulujące pozajelitowe lub dojelitowe pozwala zmniejszyć ilość powikłań infekcyjnych u chorych po zabiegach resekcyjnych z powodu raka żołądka.

Heys i wsp. (176) poddali analizie randomizowane badania kliniczne, dotyczące wpływu żywienia dojelitowego z suplementacją immunologicznie czynnych substancji odżywczych w porównaniu ze standardowym żywieniem dojelitowym również u chorych z rakiem przewodu pokarmowego. Wpływ leczenia oceniano na podstawie powikłań (zakażenia z zapaleniem płuc włącznie), śmiertelności oraz długości pobytu w szpitalu. Autorzy dokonali metaanalizy na podstawie 11 publikacji dla uzyskania wskaźnika nierówności dla 95% przedziału ufności w stosunku do powikłań oraz znaczącej średniej różnicy dla 95% przedziału ufności w stosunku do pobytu chorych w szpitalu. Wyniki wykazały, iż zastosowanie u chorych żywienia immunomodulującego, spowodowało zmniejszenie częstości powikłań infekcyjnych w porównaniu do chorych otrzymujących standardowe leczenie żywieniowe, a także znamienne skrócenie czasu pobytu w szpitalu. Farreras i wsp. (269) oceniali efekt wczesnego pooperacyjnego dojelitowego żywienia immunomodulującego w gojeniu ran pooperacyjnych u 60-u pacjentów z rakiem żołądka. U pacjentów, którym podawano żywienie immunomodulujące, udokumentowano znacznie niższy stopień komplikacji w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej – otrzymujących żywienie standardowe (0 vs. 8; 26,7%; $p=0,005$). Pozytywny wpływ leczenia żywieniowego wzbogaconego składnikami immunomodulującymi w wielu badaniach udokumentował również Heys i wsp. (176) oraz Senkal i wsp. (237), Braga i wsp. (247), Haji (250), Słotwiński i wsp. (274), Beale i wsp. (287), Yaguchi i wsp. (288).

Pojawiły się również doniesienia o braku korzyści z zastosowanego żywienia immunomodulującego. Badania Heylanda i wsp. (233), Weimanna i wsp. (248), Heslina

i wsp. (251) wykazały, że żywienie immunomodulujące zmienia niektóre parametry odpowiedzi immunologicznej, niemniej nie zaobserwowano znaczących różnic w parametrach klinicznych zdrowia pomiędzy żywieniem standardowym a immunomodulującym.

Badania własne wykazały zwiększoną częstość komplikacji pooperacyjnych w grupie chorych leczonych żywieniem standardowym w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano immunożywienie. Wyniki jednak nie były istotne statystycznie, być może ze względu na małą liczebność poszczególnych badanych grup. Ponadto zdecydowanie większą korzyść z zastosowania żywienia immunomodulującego zaobserwowano w grupie chorych z niedożywieniem, u których ryzyko wystąpienia powikłań było znamienne mniejsze o 95% (HR=0,05; PU:0,01-0,96). Również w tej grupie chorych wykazano zmniejszenie ryzyka wydłużenia czasu hospitalizacji oraz możliwość zmniejszenia kosztów pobytu w szpitalu.

Uraz operacyjny wywołuje duże zmiany w hemodynamice, metabolizmie oraz odpowiedzi odpornościowej organizmu, a ich zakres zależy głównie od rozległości zabiegu operacyjnego. Istotnym czynnikiem prowadzącym do zaburzeń odpowiedzi odpornościowej na uraz operacyjny są zmiany w produkcji cytokin.

Uszkodzenie tkanek podczas operacji powoduje uwalnianie do przestrzeni międzykomórkowej, a następnie do krwioobiegu wielu cytokin. Do najszybciej wydzielanych mediatorów komórkowych należą: IL-1, IL-2, IL-6 oraz TNF- α . Spośród cytokin prozapalnych istotną rolę w rozwoju ostrej reakcji zapalnej odgrywa IL-6, która charakteryzuje się bardzo szerokim wachlarzem oddziaływań, przez co uznaje się ją za jeden z najważniejszych czynników regulujących odpowiedź odpornościową organizmu.

Jak wykazały wyniki badań własnych, u chorych po urazie operacyjnym stężenie IL-6 w pierwszej dobie było znacząco wyższe niż przed operacją. W surowicy krwi poziom wynosił w grupie standard 9 vs 85 pg/ml oraz w grupie immunomodulacji – 22 vs 143 pg/ml. Kolejno nastąpiło obniżenie poziomu IL-6 w 3 dobie po operacji i niewielki wzrost w 7 dobie po zabiegu operacyjnym. Stopień zmian IL-6 w surowicy był większy w grupie immunomodulacji we wszystkich obserwowanych dobach, jednak różnice nie były istotne statystycznie.

Słotwinski i wsp. (266) badając poziom IL-6 u chorych operowanych z powodu nowotworów przewodu pokarmowego również otrzymali podobne wyniki. Rozległy uraz operacyjny powodował istotne podwyższenie stężenia tej cytokiny w pierwszej dobie

po operacji zarówno w grupie chorych otrzymujących leczenie żywieniowe (103,48 pg/ml; $p=0,001$), jak również u chorych, którzy nie wymagali żywienia (268,38 pg/ml; $p=0,002$) w porównaniu z wartościami mierzonymi przed operacją (15,71 vs 24,94 pg/ml). Reakcja podwyższonych stężeń IL-6 trwała jednak krócej i była mniej nasilona w grupie chorych, którzy otrzymali leczenie żywieniowe immunomodulujące. W kolejnych badaniach przeprowadzonych przez Słotwińskiego (274) u chorych operowanych z powodu raka przełyku, jako reakcja na uraz – w pierwszej dobie po operacji wartość IL-6 była również podwyższona w stosunku do wyniku pomiaru dokonanego przed zabiegiem operacyjnym i wynosiła 73,5 vs 8,53 pg/ml.

Potwierdzają to również wyniki Da Wei Chen i wsp. (268), którzy w badaniach nad oceną wpływu na układ odpornościowy żywienia immunomodulującego u chorych po resekcji żołądka również otrzymali wzrost stężenia IL-6 w pierwszej dobie po operacji, w porównaniu do wartości sprzed zabiegu operacyjnego (537,01 vs 268,68 pg/ml). W kolejnych dobach następowało obniżenie stężeń. Wyniki omawianych badań są zgodne z obserwacjami innych autorów, którzy odnotowali wzrost stężenia tej cytokiny do 150-600 pg/ml po dużych zabiegach chirurgicznych oraz stwierdzili, że wzrost stężenia IL-6 jest związany z rozległością urazu operacyjnego (268,289,290). Stopień wzrostu stężenia IL-6 na uraz operacyjny, który obserwowano również w badaniach własnych świadczyć może o dużej czułości tego wskaźnika w ocenie rozległości zabiegu chirurgicznego (miejscowego urazu tkanek) we wczesnym okresie pooperacyjnym.

W badaniach własnych dokonano również analizy związku cytokin IL-6 z powikłaniami pooperacyjnymi. Stwierdzono, iż chorzy, u których wystąpiły powikłania, mieli przed operacją wyższe średnie stężenie tej cytokiny (30 vs 9 pg/ml; $p<0,01$). Wyższe wartości nadal utrzymywały się u chorych w grupie powikłań w pierwszej (217 vs 70 pg/ml; $p=0,131$) i trzeciej dobie po operacji (86 vs 22 pg/ml; $p<0,05$). Natomiast w siódmej dobie wartości IL-6 w grupie z powikłaniami były istotnie niższe w porównaniu z grupą bez powikłań (63 vs 162 pg/ml; $p=0,01$). Wyniki pokazują, że istotnie statystycznie wyższe stężenia IL-6 stwierdzane we krwi obwodowej już od pierwszej doby po rozległej operacji mogą mieć związek z rozwojem powikłań.

Wyniki omawianych badań potwierdzają obserwacje Lech i wsp. (291), którzy oceniając stężenie IL-6 w surowicy krwi obwodowej u chorych po operacjach z powodu raka żołądka, trzustki i jelita grubego również stwierdzili związek poziomu cytokin z powikłaniami. Wyniki ich badań wykazały, że stężenie IL-6 u chorych bez powikłań

w pierwszej dobie po operacji było istotnie wyższe – średnio 20-o krotnie (148,5 pg/ml) niż przed operacją, a podwyższone wartości podobnie, jak w badaniach własnych utrzymywały się do 3 doby. Natomiast w grupie chorych z powikłaniami stężenie IL-6 osiągnęło w pierwszej dobie po operacji wartości znacznie wyższe (średnio 240,7 pg/ml) niż w grupie bez powikłań. Ponadto istotnie wyższe wartości stężenia tej cytokiny notowali w 7 i 10 dobie, co najprawdopodobniej było związane z dalszym rozwojem powikłań pooperacyjnych. Słotwiński i wsp. (274) badając poziom IL-6 u chorych z rakiem przełyku lub wpustu po resekcji przełyku i żołądka również zaobserwowali, iż najwyższe stężenia badanej cytokiny występowały w grupie chorych z powikłaniami pooperacyjnymi. W porównaniu z wyjściowymi stężeniami przed operacją, stężenie IL-6 było istotnie podwyższone w 4 dobie (6,81 vs 92,5 pg/ml, $p=0,004$) i utrzymywało się do 14 doby po operacji. U chorych bez powikłań pooperacyjne stężenie IL-6 było niższe, a istotny wzrost stężenia IL-6 notowano w tej grupie tylko w 4 dobie po operacji (11,2 vs 43,64 pg/ml, $p=0,003$). Słotwiński i wsp. (292) w innych badaniach u chorych po operacjach jamy brzusznej potwierdzają również, że najwyższe stężenia IL-6 w 1 dobie po operacji notowano u chorych z powikłaniami pooperacyjnymi (do 384,7-484 pg/ml). Jak wykazały badania innych autorów, utrzymujące się przez dłuższy czas po operacji wysokie stężenie IL-6 może być dobrym wskaźnikiem stopnia ciężkości powikłań pooperacyjnych i rozwoju SIRS, ściśle korelującym z podwyższoną śmiertelnością (289,293).

Szczególną rolę w modulowaniu stanu zapalnego przypisuje się IL-10, przeciwzapalnej cytokinie, która m.in. hamuje wytwarzanie innych limfokin, monokin – TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, chemokin (IL-8) – przez neutrofile i monocyty.

Badania własne wykazały, iż po urazie operacyjnym następował stały wzrost średnich stężeń IL-10 w surowicy krwi w grupie immunomodulacji (10,13,17 pg/ml), osiągając istotność statystyczną względem wartości sprzed zabiegu w 1 i 3 dobie (odpowiednio -5 vs 9 pg/ml, $p<0,001$ oraz -4 vs 12 pg/ml, $p=0,005$), natomiast w grupie standardowej większy wzrost nastąpił dopiero w 7 dobie (2,4,18 pg/ml). Obserwując profil zmian IL-10 w grupie chorych z powikłaniami i bez powikłań, od trzeciej doby stwierdzono znaczny wzrost wartości badanej cytokiny u chorych z powikłaniami. W siódmej dobie wartość średniej zmiany względem poziomu sprzed operacji była istotnie wyższa w grupie chorych, u których wystąpiły powikłania (23 vs 9 pg/ml; $p<0,05$). Autorzy nielicznych prac podkreślają, iż nadal nie ustalono jednoznacznie, jaki jest wpływ leczenia żywieniowego na immunologiczne mediatory przeciwzapalne m.in. IL-10 (294,295,296). Słotwiński i wsp. (294) w badaniach, dotyczących reakcji układu odpornościowego na uraz operacyjny, obserwowali dynamikę

zmian stężenia IL-10 w grupie chorych, u których stosowano TPN i EN oraz w grupie pacjentów bez żywienia. W obydwu grupach nie było powikłań pooperacyjnych. W grupie chorych, otrzymujących leczenie żywieniowe, stężenie IL-10 nie zmieniało się istotnie, natomiast w grupie chorych nie wymagających żywienia, stężenia badanej cytokiny były istotnie podwyższone od 1 do 10 doby po operacji. Autorzy podają przypuszczające założenia, że zmniejszenie stężenia IL-10 w grupie chorych, otrzymujących leczenie żywieniowe miało pozytywny wpływ na przebieg pooperacyjny, co potwierdzają również wyniki obecnych badań. Kłęk i wsp. (295) w analizie stężeń badanej IL-10 u chorych po zabiegach resekcyjnych, wykonywanych z powodu raka żołądka, wpustu i odbytnicy, w początkowym okresie po zabiegu operacyjnym, zaobserwowali znacznie szybszy wzrost badanej cytokiny w grupie osób prawidłowo odżywionych w stosunku do wzrostu poziomu cytokiny w grupie chorych niedożywionych. Wysłano wnioski, iż niedożywienie upośledza odpowiedź immunologiczną, stanowiącą reakcję na uraz operacyjny, ponieważ wzrost IL-10 jest dużo wolniejszy. Gogos i wsp. (296) oraz Van Dissel i wsp. (297) wykryli wysokie stężenia IL-10 w surowicy krwi u chorych z ciężkim zakażeniem – sepsą.

Obecne wyniki badań mogą sugerować, że leczenie żywieniowe chorych po dużym urazie operacyjnym może mieć wpływ na produkcję przeciwzapalnych cytokin (stały wzrost IL-10). Jednocześnie monitorowanie IL-10 u chorych po dużych operacjach, wymagających leczenia żywieniowego, pozwala na zbadanie odpowiedzi odpornościowej (przeciwzapalnej) na duży uraz operacyjny we wczesnym okresie pooperacyjnym. Zatem przedstawione zmiany stężenia cytokiny przeciwzapalnej (IL-10) są przykładem reaktywności układu odpornościowego zarówno na duży uraz operacyjny jak i stosowane leczenie żywieniowe.

W pracy podjęto również próbę ustalenia związku zachowania się poziomu IL-12 na uraz operacyjny oraz powikłania. Z obserwacji wynika, że biorąc pod uwagę zmiany w wartościach stężeń w surowicy względem poziomu sprzed zabiegu operacyjnego (12 vs 23 mg/ml) w pierwszej dobie po operacji w grupie standard, jak i immunomodulacji nastąpił niewielki wzrost tej cytokiny (22 vs 32 mg/ml), kolejno w trzeciej dobie niewielki spadek (20 vs 26 mg/ml), a dopiero w siódmej dobie zdecydowanie wzrosły stężenia IL-12 (526 vs 513 mg/ml). Różnice pomiędzy grupami nie różniły się statystycznie.

Podobną obserwację opublikował Paśnik i wsp. (298) badając reakcję IL-12 na zabieg kardiochirurgiczny. W bezpośrednim okresie po operacji stwierdzono wzrost stężenia tej cytokiny, który obniżał się do wartości sprzed zabiegu po 48 godzinach.

Można zatem przypuszczać, że poziom IL-12 zachowuje się w sposób charakterystyczny, jako cytokiny prozapalnej w odpowiedzi na uraz operacyjny.

Wartości stężeń IL-12 nie wykazywały znaczących różnic pomiędzy osobami z powikłaniami, a chorymi, u których powikłania wystąpiły.

Następnie obserwowano poziomy IL-18. W prezentowanych badaniach, biorąc pod uwagę stopień zmian względem wartości sprzed zabiegu operacyjnego, tylko w grupie immunomodulacji zaobserwowano spadek cytokiny w surowicy (średnio o 37 pg/ml w pierwszej dobie oraz 9 pg/ml w trzeciej dobie). W pozostałym cyklu obserwacji zmian przeważały nieco wyższe wartości IL-18 w porównaniu z poziomem wartości przedoperacyjnych. Profil zmian był podobny w grupie żywionej standardowo i grupie immunomodulacji, a niewielkie różnice nie były istotne statystycznie. Biorąc pod uwagę poziom IL-18 a powikłania, wartości stężeń cytokiny do trzeciej doby po operacji w grupie chorych z powikłaniami były nieco niższe, ale nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Dotychczas, oprócz kilku, nie odnaleziono raportów dotyczących poziomu IL-18 w surowicy pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego. W pierwszym badaniu przeprowadzonym w Japonii przez Kawabata i wsp. (299), dotyczącym obserwacji IL-18 przed i po operacji żołądka, autorzy wykazali, że wyższe stężenie cytokiny obserwowano w zaawansowanym stadium raka żołądka niż u osób z grupy kontrolnej. Natomiast poziom badanej cytokiny w surowicy obniżał się znacząco u chorych po przebyciu zabiegu operacyjnego w porównaniu z wartością przedoperacyjną. Autorzy sugerują, że otrzymany wynik mógłby wskazywać na to, że produkcja IL-18 indukowana jest jako odpowiedź na komórki nowotworowe lub inny czynnik powiązany z rozwojem nowotworu.

W prezentowanych badaniach poddano również ocenie zachowanie się poziomu TNF- α . Zaobserwowano wzrost jego stężenia w pierwszej dobie po operacji względem wartości sprzed zabiegu operacyjnego tylko w grupie immunomodulacji, w grupie standard stężenia tej cytokiny w surowicy krwi były nieco niższe. Kolejno w 3 dobie nastąpiło obniżenie wartości TNF- α we wszystkich badanych profilach w stosunku do wartości sprzed operacji. W siódmej dobie poziom TNF- α pozostawał na niewiele zmienionym poziomie, jedynie w grupie immunomodulacji istotność statystyczną zaobserwowano dla różnic względem poziomu wyjściowego (grupa immunomodulacji 26 pg/ml vs grupa standard – 10 pg/ml, $p=0,024$).

Badania doświadczalne wielu autorów udowodniły, że podwyższone stężenie TNF- α w surowicy krwi występujące u chorych z procesem nowotworowym bierze udział

w rozwoju zespołu objawów niedożywienia, jak również wiąże się z wyższym wskaźnikiem śmiertelności okołoperacyjnej (300-302). Porównując wyniki badań własnych zaobserwowano, że po wzroście wartości tej cytokiny w bezpośrednim okresie po zabiegu jako charakterystycznej reakcji na uraz, kolejno nastąpiło obniżenie stężenia TNF- α . Można by zatem przypuszczać, że stan taki miał związek z podażą żywienia dojelitowego-standardowego lub immunomodulującego w bezpośrednim okresie po operacji. Analizując stężenie TNF- α , a występowanie powikłań w prezentowanych badaniach zaobserwowano, że przez cały okres badań średnie stężenia badanej cytokiny w surowicy krwi w grupie chorych z powikłaniami były niższe niż w grupie chorych bez powikłań.

Wyniki własnych obserwacji należy porównać do badań Da Wei Chen i wsp. (268), którzy po resekcji żołądka obserwowali stężenia TNF- α u chorych z żywieniem immunomodulującym i żywieniem standardowym. Pomiar stężenia TNF- α u chorych wykonywany był przed operacją, w pierwszej i dziewiątej dobie po zabiegu operacyjnym i kształtował się odpowiednio w grupie immunożywienia: 280,22 vs 375,58 pg/ml vs 320,59 pg/ml oraz w grupie z żywieniem standardowym: 284,27 vs 386,05 vs 439,74 pg/ml. Autorzy uznali, iż pozytywny wpływ żywienia immunomodulującego na odporność i stan zapalny jest związany z większym obniżaniem wartości TNF- α po pierwszej dobie w grupie chorych leczonych preparatami immunomodulującymi. Gogos i wsp. (296) otrzymali wysokie poziomy TNF- α , dokonując pomiarów przy przyjęciu do szpitala z objawami powikłań, które były jeszcze wyższe u osób z rozpoznaną sepsą (60,7 vs 79,6 pg/ml).

W badaniach własnych obserwowano relatywnie dużą zmienność w odpowiedzi immunologicznej na rozległy uraz operacyjny mierzony poziomem badanych cytokin w surowicy krwi.

Celem wnikliwego poznania reakcji immunologicznej u chorych operowanych z powodu raka żołądka, wskazane byłoby prowadzenie dalszych badań na większej populacji chorych. Wyniki pracy własnej wykazały również, iż odpowiedź immunologiczna chorych odżywianych preparatami standardowymi w okresie pooperacyjnym różni się od reakcji układu odpornościowego pacjentów, u których zastosowano żywienie immunomodulujące, jednak różnice nie były istotnie znaczące.

W badaniach własnych podjęto również próbę określenia wartości cytokin w nadsączach hodowlanych izolowanych z jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC) po stymulacji PHA i LPS.

Przed zabiegiem operacyjnym stężenia IL-6 w nadsączach z PBMC po stymulacji PHA wynosiły 3 977 pg/ml w grupie standard oraz 4 686 pg/ml w grupie immunomodulacji. Po stymulacji LPS wartości stężeń były podobne i wynosiły odpowiednio w grupach 6 091 vs 6 878 pg/ml. W pierwszej dobie po operacji w nadsączach z komórek jednojądrzastych obu grup, stymulowanych PHA i LPS wystąpił wzrost średnich wartości stężeń IL-6 w porównaniu do wartości wyjściowych sprzed operacji. W trzeciej dobie w badanych grupach nastąpił podobny spadek stężenia IL-6 (w grupie immunomodulacji nieco większy względem grupy standard). W siódmej dobie po stymulacji LPS następował dalszy spadek badanej cytokiny, większy w grupie immunomodulacji (5 870 vs 6 198 pg/ml). Natomiast po stymulacji PBMC przez PHA wystąpił niewielki wzrost stężenia do wartości 5 343 pg/ml w grupie standard oraz 5 361 w grupie immunomodulacji.

Znacznie większy spadek poziomu IL-6 w siódmej dobie po stymulacji PBMC przez LPS w grupie immunomodulacji w porównaniu do grupy standard może sugerować wpływ żywienia modyfikowanego immunologicznie na modulację (obniżenie) odpowiedzi prozapalnej.

Obserwując zachowanie IL-10, ogółem stwierdzono niższe stężenia IL-10 w nadsączach z komórek jednojądrzastych po stymulacji PHA i LPS do 3 doby w porównaniu z wartościami stężeń przed operacją. Po stymulacji PHA przed operacją i w 1 dobie po zabiegu, stężenia wynosiły odpowiednio 885 vs 501 pg/ml – w grupie standard oraz 418 vs 302 pg/ml – w grupie immunomodulacji, po stymulacji LPS, również w tym samym czasie odpowiednio: w grupie standard 1 644 vs 1 144 pg/ml oraz w grupie immunomodulacji 1 489 vs 829 pg/ml. W trzeciej dobie spadek poziomu IL-10 nadal utrzymywał się w obydwu badanych grupach. Różnice po stymulacji PBMC przy pomocy PHA i LPS wystąpiły w siódmej dobie po operacji i polegały na wzroście poziomu badanej cytokiny znacznie większej w grupie immunomodulacji, osiągając wyższe wartości niż przed operacją (po stymulacji PHA 418 vs 688 pg/ml i po stymulacji LPS 1 489 vs 1 637 pg/ml).

Znaczny wzrost IL-10 w siódmej dobie w grupie immunomodulacji, może wskazywać na reaktywność układu immunologicznego po zastosowaniu choremu diety immunologicznie czynnej, w szczególności na przeciwzapalny efekt zastosowanego żywienia immunomodulującego.

Poziomy kolejnej badanej IL-12 w nadsączach z komórek jednojądrzastych stymulowanych PHA i LPS wynosiły odpowiednio w grupach standard i immunomodulacji: po stymulacji PHA: 78 vs 219 pg/ml, po stymulacji LPS: 118 vs 325 pg/ml. Zaobserwowano, że po stymulacji PHA do siódmej doby po operacji średnie wartości

stężeń IL-12 były niższe w grupie standard oraz immunomodulacji w porównaniu z wartościami przed zabiegiem operacyjnym. Wzrost stężenia badanej cytokiny nastąpił tylko w pierwszej dobie i tylko w grupie standard. Po stymulacji LPS średnie wartości stężenia IL-12 względem wartości wyjściowych były wyższe tylko w trzeciej dobie po operacji i tylko w grupie immunomodulacji (325 vs 1 318 pg/ml). Natomiast w 7 dobie w grupie standard wartości stężeń IL-12 spadły poniżej poziomu obserwowanego przed operacją, a różnica względem grupy immunomodulacji była statystycznie istotna (123 vs 297 pg/ml; $p < 0,022$).

Nieco zróżnicowane stężenia IL-12 otrzymane po stymulacji komórek jednojądrzastych PHA i LPS mogą świadczyć o zmiennej reaktywności komórek układu immunologicznego w przebiegu pooperacyjnym.

Analizując zmiany stężeń IL-18 w nadsączach z komórek jednojądrzastych stymulowanych PHA i LPS względem wartości wyjściowych – przed operacją, zaobserwowano wzrost produkcji tej cytokiny przez PBMC w kolejnych dobach po zabiegu operacyjnym (najwyższy w trzeciej dobie w grupie immunomodulacji). Natomiast w grupie standard zmiany miały nieco inny charakter; największy wzrost stwierdzono w pierwszej dobie po operacji (o 26 pg/ml), następnie wystąpił spadek w trzeciej dobie (o 3 pg/ml) i niewielki wzrost w siódmej dobie.

Obniżone stężenia IL-18 w nadsączach z komórek jednojądrzastych po stymulacji PHA i LPS w porównaniu z wartościami przed operacją świadczą o zmniejszonej zdolności do produkcji tej cytokiny przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej. Odmienne stężenia IL-18 w badanych grupach w siódmej dobie po operacji mogą jednocześnie świadczyć o związku zastosowanego leczenia żywieniowego z reaktywnością układu immunologicznego.

Oceniano także stężenia TNF- α w nadsączach z komórek jednojądrzastych po stymulacji PHA i LPS. Po stymulacji PHA w grupie standard i immunomodulacji wynosiły odpowiednio: 1 120 vs 532 pg/ml, po stymulacji LPS: 1 326 vs 752 pg/ml. W okresie pooperacyjnym, po stymulacji zarówno PHA oraz LPS zaobserwowano wzrost średnich wartości w obydwu grupach względem wartości sprzed zabiegu operacyjnego. Następnie w trzeciej dobie średnie wartości obniżyły się, a obserwowana różnica po stymulacji LPS osiągnęła istotność statystyczną (immunomodulacja vs standard: 665 vs 1 399 pg/ml; $p=0,05$). Kolejno w siódmej dobie po stymulacji PHA, wzrost w grupie standard był wyższy w porównaniu z grupą immunomodulacji (2 482 vs 447 pg/ml). Po stymulacji LPS średnie stężenie TNF- α w grupie immunomodulacji również wzrastało, ale w grupie standard miało tendencję malejącą. Porównując zmiany w surowicy krwi względem poziomu wyjściowego –

przed operacją zaobserwowano, że wszystkie stężenia TNF- α w grupie immunomodulacji były wyższe niż przed operacją, natomiast w grupie standardowej osiągnęły wartości niższe.

Wzrost stężeń TNF- α w nadsączach z PBMC po stymulacji PHA i LPS w siódmej dobie po operacji w grupie chorych, u których zastosowano żywienie immunomodulujące oraz po stymulacji PHA w grupie pacjentów z żywieniem standardowym, może wskazywać na reaktywność układu immunologicznego na zastosowane leczenie żywieniowe. Natomiast wyższe stężenia TNF- α po stymulacji PBMC przy pomocy PHA i LPS w grupie immunomodulacji w porównaniu z grupą standard może świadczyć o modulacji komórek układu odpornościowego poprzez zastosowanie żywienia immunomodulującego.

Powyższe obserwacje badań własnych pozostają w zgodzie z wynikami wcześniej przeprowadzonych badań w I Klinice Chirurgii Ogólnej w Krakowie przez Szczepanika i wsp. (303) w grupie chorych z żywieniem standardowym i immunomodulującym po operacji z powodu raka żołądka. W 1 i 7 dobie po operacji zaobserwowano niskie poziomy IL-10 i TNF- α w surowicy krwi, które nie różniły się pomiędzy grupami pacjentów. Natomiast poziom cytokin produkowanych przez PBMC po stymulacji LPS był różny w badanych grupach. Stężenie IL-10 w 1 i 7 dobie po operacji w grupie chorych z żywieniem immunomodulującym wynosiło 1 230 vs 1 437 pg/ml, a u chorych z żywieniem standardowym: 87 vs 732 pg/ml. Poziom TNF- α był nieznacznie obniżony w grupie z immunożywieniem w porównaniu do grupy standard. Zatem uzyskane wyniki wskazały, iż zastosowanie żywienia immunomodulującego powoduje wzrost IL-10, co z kolei może prowadzić do immunosupresji odpowiedzi zapalnej w kolejnych dobach po operacji.

Pomiar poziomu cytokin w nadsączach, będący jednocześnie wskaźnikiem funkcji komórek jednojądrzastych krwi obwodowej, ma istotne znaczenie, jako czynnik rokowniczy u chorych z pooperacyjnymi powikłaniami septycznymi. Wykazano, że chorzy, u których występuje tak zwany „paraliż immunologiczny”, czyli obniżenie reaktywności komórek układu odpornościowego, mają znamienne gorsze rokowanie w przypadku ciężkich pooperacyjnych powikłań septycznych. Dotyczy to głównie wydzielania pod wpływem LPS cytokin, takich jak TNF- α , IL-12 i w mniejszym stopniu IL-6. Te zjawiska nie są związane ze wzrostem produkcji IL-10 jako cytokiny przeciwzapalnej (304-307). Zatem poprawa immunoreaktywności PBMC w grupie immunomodulacji obserwowana w prezentowanych badaniach własnych może być jednym z korzystnych elementów wpływu terapeutycznego żywienia immunomodulującego.

W prezentowanej pracy własnej podjęto również próbę oceny ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych na podstawie pomiaru stężenia cytokin w surowicy krwi w pierwszej dobie po zabiegu pooperacyjnym. Za „wysokie” stężenia cytokin w surowicy krwi przyjęto wartości powyżej 90 percentyla. Ryzyko wystąpienia powikłań ogólnych w jednowymiarowym modelu regresji proporcjonalnej Coxa w grupie chorych z „wysokimi” stężeniami IL-6 w porównaniu do grupy z przyjętym „prawidłowym” („granicznym”) stężeniem (278,88 pg/ml) istotnie wzrastało (HR=2,40; 95% PU: 1,05-5,48). W modelu wielowymiarowym również stwierdzono, że ryzyko wystąpienia powikłań w grupie chorych z podwyższonym („wysokim”) stężeniem IL-6 wynosiło 2,79 i także było statystycznie istotne (HR=2,79; 95% PU: 1,01-7,76). Ponadto po dokonanej analizie przewidywania ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych, obserwacje były podobne. Analiza krzywych Kaplana-Meyera skumulowanych proporcji osób bez powikłań infekcyjnych w modelu jednowymiarowym wykazała, że w czasie 14 dni od operacji u chorych ze stężeniem IL-6 powyżej 278,88 pg/ml w większym odsetku i szybciej niż w grupie z niższym poziomem występowały powikłania infekcyjne (HR=2,51; 95% PU: 1,03-6,11). Po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych zakłócających w modelu wielowymiarowym, powikłania infekcyjne w grupie z „wysokimi” stężeniami IL-6 w pierwszej dobie po operacji było aż ponad 3-krotnie wyższe (HR=3,07; 95% PU: 1,11-8,43).

Wyniki przeprowadzonych analiz statystycznych wskazują, że monitorowanie stężenia IL-6 w surowicy pacjentów po urazie operacyjnym z powodu raka żołądka może być przydatne w wyselekcjonowaniu chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań w okresie pooperacyjnym.

W określaniu przydatności oznaczania IL-10, w predykcji powikłań pooperacyjnych stwierdzono, że w grupie chorych z „wysokimi” wartościami tej cytokiny (powyżej 16,25 pg/ml) ryzyko wystąpienia dowolnego powikłania w modelu jednowymiarowym wzrastało o 16%, ale wynik nie był statystycznie istotny. Po uwzględnieniu zmiennych zakłócających, ryzyko powikłań wzrastało jeszcze bardziej, ale nadal pozostawało statystycznie nieistotne ($p=0,517$). W analizie ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych proporcja osób z powikłaniami przy wysokich stężeniach IL-10 była również większa niż w grupie osób bez powikłań ze stężeniami przyjętymi za „graniczne” (68,4% vs 78,7%). Obserwowane różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Zatem na podstawie obserwacji można przypuszczać, że IL-10 może być przydatna w określeniu predykcji powikłań, ponieważ ryzyko określające wystąpienie powikłań w okresie pooperacyjnym miało tendencję wzrastającą.

Nie wykazano przydatności pomiaru IL-12 w określeniu powikłań pooperacyjnych, ponieważ nie zaobserwowano większych różnic występowania powikłań ogólnych, jak i infekcyjnych w wyodrębnionych grupach.

Nie zaobserwowano znaczących zależności przy określaniu ryzyka powikłań podczas monitorowania IL-18. Jedynie w wielowymiarowym modelu regresji proporcjonalnej Coxa, w grupie chorych z „wysokim” stężeniem tej cytokiny (powyżej 615,8 pg/ml) zaobserwowano nieistotne zwiększenie ryzyka powikłań ogólnych (22%). W przypadku określenia powikłań infekcyjnych w grupie z „wysokimi” wartościami IL-18 ryzyko powikłań wzrastało o 28%, ale po uwzględnieniu zmiennych zakłócających znów obniżyło się do wartości $HR=1,16$.

W badaniach Kawabaty i wsp. (299) po przeprowadzonej analizie z użyciem wielowymiarowego modelu regresji proporcjonalnej Coxa udokumentowano, że poziom IL-18 jest niezależnym czynnikiem prognostycznym dla przeżyć. Współczynnik przeżycia pacjentów o poziomie IL-18 > 310 pg/ml był znacząco gorszy niż dla pacjentów, u których poziom tej cytokiny był poniżej wartości 310 pg/ml. Nie znaleziono jednak żadnych różnic w parametrach kliniczno-patologicznych.

Przeprowadzone dotychczas badania wykazują rozbieżne i na obecnym etapie wiedzy dotyczącej niedawno odkrytej IL-18 trudne do wytłumaczenia wyniki. Niemniej wyniki dotychczasowych badań nad IL-18 są obiecujące, nadzieje budzą dalsze prace, szczególnie w tych przypadkach, gdzie wyniki są niejednoznaczne.

Według analizy krzywych Kaplana Meyera dla $TNF-\alpha$, nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu powikłań pomiędzy porównywanymi grupami. Jednak od siódmej doby liczba osób bez powikłań w grupie z „wysokimi” stężeniami $TNF-\alpha$ (powyżej 38,0 pg/ml) była większa. Różnica w proporcji osób pozostających bez powikłań wynosiła 10%. Nie wykazano także istotnego wpływu wysokich wartości $TNF-\alpha$ na ryzyko wystąpienia powikłań w modelu Coxa. Ryzyko wystąpienia powikłania w grupie z „wysokimi” poziomami $TNF-\alpha$ malało o 36%, a po uwzględnieniu zmiennych zakłócających, zmniejszało się o 31%, ale wynik nie był istotny statystycznie. W występowaniu powikłań infekcyjnych w pierwszej dobie w zależności od poziomu $TNF-\alpha$, nie wykazano różnic pomiędzy grupami.

Przedstawione wyniki badań własnych pokazują, że monitorowanie poziomu wybranych cytokin u chorych po rozległych operacjach umożliwia wykrycie zaburzeń odpowiedzi immunologicznej na duży uraz operacyjny. Istotnie wyższe stężenia IL-6 stwierdzane już od pierwszej doby po operacji mają związek z późniejszym rozwojem powikłań. Ma to ważne znaczenie praktyczne we wczesnym rozpoznaniu zwiększonej odpowiedzi pro- i przeciwzapalnej, sprzyjającej rozwojowi powikłań pooperacyjnych.

Otrzymane wyniki badań własnych, nie dające jednoznacznych wyjaśnień i istotnej przewagi w badanych grupach chorych, nasuwają sugestie, że w celu określenia ryzyka powikłań w okresie pooperacyjnym przydatny może być pomiar stężenia IL-10, IL-12, IL-18, TNF- α . Jednak określenie przydatności mierzenia tych parametrów nadal pozostaje w sferze badań.

W badaniach własnych, przeanalizowano także ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych w okresie 30 dni po operacji, w grupie chorych odżywianych preparatami standardowymi oraz w grupie, w której zastosowano żywienie immunomodulujące, z uwzględnieniem grup chorych prawidłowo odżywionych i niedożywionych. W modelu proporcjonalnym regresji Coxa jednowymiarowym, ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie immunomodulacji w porównaniu do grupy standardowej było mniejsze o 9%, a u chorych niedożywionych ryzyko to zmniejszało się aż o 78%, jednak pozostawało nieistotne statystycznie. Zdecydowanie większą korzyść z zastosowania żywienia immunomodulującego, stwierdzono w grupie chorych niedożywionych; po uwzględnieniu zmiennych zakłócających, gdzie ryzyko wystąpienia powikłania istotnie zmniejszało się o 95% (HR=0,05; PU: 0,01 -0,96). Na uwagę zasługuje również fakt zaobserwowania korzystnego efektu żywienia immunomodulującego na wystąpienie powikłań infekcyjnych w grupie chorych niedożywionych. W grupie tej, po zastosowaniu u chorych żywienia immunomodulującego, ryzyko powikłań malało aż o 96% i było statystycznie istotne (HR=0,04; 95% PU: 0,01-0,94). Jednocześnie w przeprowadzonych badaniach nie zaobserwowano istotnego wpływu żywienia immunomodulującego w grupie chorych odżywionych prawidłowo przed zabiegiem operacyjnym.

Analizy wyników badań Heysa i wsp. (176), Beale'a i wsp. (287) również wykazały, że pacjenci leczeni żywieniem immunomodulującym mieli lepsze prognozy stanu klinicznego; obserwowano zmniejszenie liczby powikłań infekcyjnych od chorych leczonych żywieniem standardowym.

Wpływ żywienia immunomodulującego na funkcję układu odpornościowego może być obserwowany dopiero po pewnym okresie jego stosowania. Według prezentowanych w pracy badań, wpływ na poziom cytokin w surowicy i reaktywność PBMC występuje dopiero w trzeciej dobie po zabiegu. Dlatego istotnym wydaje się stosowanie żywienia immunomodulującego już przed zabiegiem operacyjnym, co może w większym stopniu mieć wpływ na uzyskane wyniki niż dotychczasowy model leczenia. Celowym zatem byłoby przeprowadzenie kolejnych badań, stosując preparaty immunomodulujące na 3-5 dni przed zabiegiem operacyjnym. Obserwacje te potwierdzają trend prezentowany aktualnie w literaturze (84,237,245,247,250, 288).

Autorzy badań, wykazują korzystny wpływ żywienia immunomodulującego na obniżenie wskaźnika komplikacji oraz skrócenie czasu hospitalizacji: Heys i wsp. (176), Bozzetti i wsp. (194), Garcia-de-Lorenzo i wsp. (230), Heyland i wsp. (233), Montejo i wsp. (253), Beale i wsp. (287), a także pomniejszenie kosztów leczenia: Braga i wsp. (212,244), Zheng i wsp. (219), Jolliet i wsp. (246), Weimann i wsp. (248), Atkinson i wsp. (256), Szczygiel (267), Napolitano i wsp. (293).

Wyniki badań własnych wykazały, że średni czas hospitalizacji pacjentów po zabiegu operacyjnym żywionych dietą immunomodulującą wynosił 13,7 dni, zatem był tylko jeden dzień krótszy niż żywionych w sposób standardowy. Jednocześnie obliczono, że zastosowanie żywienia wzbogaconego składnikami immunologicznymi w istotny sposób zmniejsza ryzyko wydłużenia hospitalizacji o trzy dni (RR=0,79; 95% PU: 0,63-0,97).

Przeprowadzona analiza kosztów w oparciu o wyniki badań własnych oraz koszty procedur medycznych wykazuje, iż stosowanie w sposób rutynowy żywienia immunomodulującego u pacjentów niedożywionych po rozległych operacjach ma swoje uzasadnienie finansowe. W przedstawionej analizie uwzględniono tylko ogólny koszt pobytu chorych, u których wykonano zabieg operacyjny z powodu raka żołądka. Zakres danych o kosztach pobytu chorego na oddziale, które możliwe były do uzyskania, nie obejmował cen poszczególnych procedur oraz kosztów samej hospitalizacji na oddziale chirurgicznym. Dlatego też w prezentowanej pracy nie było możliwości przeprowadzenia pogłębionej analizy kosztów. Ponadto powyższa analiza nie obejmuje także korzyści jakie odnosi pacjent dzięki temu, że jest on krócej hospitalizowany, szybciej powraca do zdrowia, a tym samym do aktywności społecznej i zawodowej. Biorąc pod uwagę te elementy, czasami trudne do przeliczenia na wartości materialne, należałoby się spodziewać, że w wyniku zmniejszenia

i skrócenia czasu hospitalizacji korzyści ze stosowania żywienia immunomodulującego mogłyby być większe niż oszacowane.

Końcowe rezultaty przeprowadzonych badań mają wspólne przesłanie: żywienie immunomodulujące ma pozytywny wpływ na szybszy powrót do zdrowia, przynajmniej pewnych grup pacjentów – w tym przypadku chorych niedożywionych po dużym urazie operacyjnym. Oddziaływanie na modulację układu odpornościowego pokazane zostało przede wszystkim poprzez redukcję czasu trwania ostrej fazy zapalenia. Ten pozytywny wpływ na parametry biologiczne jest przełożony na szybsze wyzdrowienie pacjentów bez lub z obniżoną liczbą komplikacji pooperacyjnych, a co za tym idzie zmniejszenie kosztów leczenia i skrócenie czasu hospitalizacji.

Nawet jeśli globalne, racjonalne sposoby żywienia immunomodulującego zawierają proste do zrozumienia pojęcia, jak poprawę stanu immunologicznego i odporności na infekcje – nie jest jednak całkiem oczywistym, które kluczowe mechanizmy są uruchamiane, kiedy takie preparaty działają. W istocie każdy specyficzny składnik bierze udział w fazach związanych z kompleksową drogą odpowiedzi zapalnej. Arginina jest silnym stymulatorem wzrostu hormonów, glukagonu, prolaktyny i uwalniania insuliny. Kwasy omega-3 kontrolują proces zapalny. Glutamina ma wiele funkcji: jest głównym paliwem limfocytów, makrofagów i enterocytów. W ten sposób dzięki wielu walorom, jakie mają te składniki i wielu interakcjom między ich drogami działania – mechanizmy, dzięki którym mają korzystnie działać na odpowiedź immunologiczną u chorych, wydają się być jasne.

Rozważania mogą dotyczyć również wyboru drogi podawania żywienia. Zarówno zawartość roztworu do żywienia i jego wczesne podanie do przewodu pokarmowego są bardzo ważne, kluczowe dla udokumentowanych korzyści podawania żywienia drogą dojelitową. W istocie, jeśli cechy atroficznego jelita stanowią zwiększone ryzyko powstania MOF w związku z przepuszczalnością endotoksyn i bakterii, przynajmniej czasowe odżywianie tego organu składnikami immunologicznymi może takiemu powikłaniu zapobiec.

Zachęcające rezultaty wszystkich badań oraz prawie nieudokumentowane efekty uboczne nie powinny jednak prowadzić do stwierdzenia, że jeśli immunożywienie nie zadziała, to na pewno nie będzie szkodzić. Na podstawie naukowych doświadczeń, u niektórych pacjentów, szczególnie krytycznie chorych, odpowiedź zapalna ostrej fazy może być bardziej uwydatniona, podczas gdy u innych objawy te mogą wystąpić przytłumione. Zakłócenie takiego stanu może prowadzić do poważnych powikłań. Tak więc ważny wydaje się być przemyślany wybór grupy pacjentów według ustalonych kryteriów, kwalifikujących

pacjentów do żywienia modulującego odpowiedź immunologiczną. Jednakże, narastające dowody, że żywienie modulowane immunologicznie może wywierać korzystny wpływ na parametry odpowiedzi zapalnej u chorych po rozległych operacjach chirurgicznych z objawami niedożywienia, to powody do inspiracji nad dalszymi nowymi badaniami w tej dziedzinie, celem wyjaśnienia zjawisk w dalszym ciągu niejasnych, budzących wątpliwości i kontrowersje badaczy.

Pozyskiwanie nowych wyników badań, potwierdzających zdobyte już hipotezy, może stanowić nowy cel interwencji terapeutycznych, w szczególności poprzez opracowanie nowych podejść do leczenia chorych po dużych operacjach z powodu nowotworów przewodu pokarmowego.

7. Wnioski

1. U około 30% pacjentów badanej populacji zakwalifikowanych do operacji z powodu raka żołądka, stwierdzono niedożywienie lekkiego lub umiarkowanego stopnia.
2. Uraz operacyjny powodował pogłębienie niedożywienia chorych, co głównie wyrażało się spadkiem tłuszczowej masy ciała. Nie obserwowano różnic w parametrach stanu odżywienia u chorych otrzymujących żywienie standardowe i immunomodulujące.
3. Wykazano różnice cytokin w zależności od stanu odżywienia chorych przed operacją: prawidłowo odżywieni pacjenci przed operacją mieli wyższe wartości średnie IL-6, IL-12 oraz TNF- α , natomiast niższe IL-10 i IL-18. W okresie 7 dni po operacji poziomy IL-6, IL-10 i TNF- α były wyższe u chorych prawidłowo odżywionych, natomiast u chorych niedożywionych wystąpił wyższy średni przyrost stężenia IL-12, IL-18 i statystycznie istotny dla IL-10.
4. U chorych, którym podano żywienie immunomodulujące, zaobserwowano ogółem mniejszy odsetek powikłań w okresie pooperacyjnym w porównaniu do grupy żywienia standardowego.
5. U pacjentów wyjściowo niedożywionych, po zastosowaniu preparatów immunomodulujących, wystąpiło znamienne mniej powikłań niż w grupie chorych prawidłowo odżywionych, jak również w porównaniu z grupą pacjentów, którzy otrzymali żywienie standardowe.
6. Wysokie, statystycznie znamienne stężenie IL-6 przed operacją, w 1 i 3 dobie po zabiegu operacyjnym oraz IL-10 w 3 i 7 dobie miało związek z późniejszym rozwojem powikłań. Pozostałe z badanych cytokin (IL-12, IL-18, TNF- α) nie wykazały związku z powikłaniami pooperacyjnymi u chorych. Wynika stąd, że poziom IL-6 i IL-10, może być jednym z predyktorów powikłań.
7. Zaobserwowane zmiany stężeń badanych cytokin po operacji wskazują na reakcję układu odpornościowego na zabieg operacyjny. Zatem monitorowanie poziomu wybranych cytokin u chorych po rozległych operacjach umożliwia wykrycie zaburzeń odpowiedzi immunologicznej na duży uraz operacyjny. Ma to ważne znaczenie praktyczne we wczesnym rozpoznaniu zwiększonej odpowiedzi pro- i przeciwzapalnej, sprzyjającej rozwojowi powikłań pooperacyjnych.

8. Stan odpowiedzi immunologicznej osób żywionych w sposób standardowy w stosunku do chorych, którym podano żywienie immunomodulujące, może potwierdzać aktywność zastosowanych preparatów diety immunologicznie czynnej.
9. Poprawa immunoreaktywności komórek jednojądrzastych we krwi obwodowej po stymulacji przy pomocy PHA i LPS w grupie chorych z żywieniem immunomodulującym może być jednym z korzystnych elementów wpływu terapeutycznego żywienia immunomodulującego.
10. Żywienie immunomodulujące stosowane w okresie pooperacyjnym przynosi wymierne korzyści kliniczne i ekonomiczne u pacjentów, spełniających kryteria niedożywienia przed zabiegiem operacyjnym. Istotnie wpływało na zmniejszenie ryzyka wydłużenia czasu hospitalizacji chorych po zabiegu operacyjnym. Wygenerowane w ten sposób korzyści przewyższały koszt tego rodzaju leczenia żywieniowego.

8. Streszczenie

Niedożywienie, będące jednym z elementów zespołu wyniszczenia nowotworowego, jest częstym powikłaniem, występującym u pacjentów z chorobą nowotworową, które ulega pogłębieniu w miarę rozwoju choroby. Następstwem niedożywienia oraz urazu operacyjnego są zaburzenia ze strony układu odpornościowego i w konsekwencji zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych, wydłużenie czasu pobytu chorego w szpitalu, zwiększanie kosztów leczenia i wydłużenie okresu rehabilitacji. Dlatego korekcja zaburzeń odporności u niedożywionych pacjentów po zabiegach operacyjnych ma istotny wpływ na zmniejszenie częstości zakażeń i innych powikłań pooperacyjnych. Ciągłe jednak zostaje sprawą otwartą wybór optymalnej diety, która wpływałaby nie tylko na stan odżywienia, ale również korygowała inne zaburzenia związane z niedożywieniem i urazem. Żywnienie standardowe wzbogacone składnikami diety immunologicznie czynnej budzi nadzieję na przynajmniej wybiórczą zmianę funkcji komórek układu odpornościowego u pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi z cechami niedożywienia i po dużym urazie operacyjnym.

Aby poznać wpływ leczenia żywieniowego immunomodulującego na mediatory odpowiedzi immunologicznej, podjęte zostały badania, dotyczące oceny dynamiki zmian stężenia wybranych cytokin u chorych niedożywionych (w stopniu lekkim i umiarkowanym) i prawidłowo odżywionych z rakiem żołądka w okresie przed i po operacji, u których zastosowano żywienie dojelitowe – standardowe i immunomodulujące.

Badania zostały przeprowadzone w I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej UJ CM w Krakowie w latach 2002-2006. Do badania zakwalifikowano 99 pacjentów z rakiem żołądka, u których wykonano zabieg operacyjny – resekcyjny. Przeprowadzono badania prospektywne, interwencyjne, randomizowane. Chorych podzielono na dwie grupy: jedną z nich stanowili pacjenci zakwalifikowani do żywienia dojelitowego dietą immunomodulującą (45 osób), a drugą grupą byli chorzy z żywieniem dojelitowym – dietą standardową (54 osoby). Wszyscy badani przez okres sześciu dni po zabiegu operacyjnym otrzymywali leczenie żywieniowe drogą dojelitową – standardowe lub immunomodulujące.

Do oceny stanu odżywienia wykorzystano: test przesiewowy według Szczygieł (2003) na podst. Thorsdottir i wsp., Clin. Nutr., 1999 (90,93), procentową utratę masy ciała, poziom albumin w surowicy krwi, całkowitą liczbę limfocytów w krwi obwodowej, pomiar tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała.

Dokonano oznaczeń poziomu cytokin IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 i TNF- α metodą ELISA – w surowicy krwi oraz w nadsączach hodowlanych z komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) po stymulacji PHA i LPS, w okresie przed zabiegiem operacyjnym, a także w 1, 3, 7 dobie po operacji. W okresie pooperacyjnym wyodrębniono grupę pacjentów, u których wystąpiły powikłania.

Uzyskane wyniki poddane zostały analizie statystycznej.

Ogółem do grupy osób z niedożywieniem przed operacją zakwalifikowano 31% pacjentów (37% w grupie standard i 24,4% w grupie immunomodulacji). Różnica pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna. Badania wykazały, iż duży uraz – zabieg operacyjny, prowadzi do pogorszenia się stanu odżywienia chorych do około 3 doby po operacji.

Zaobserwowano różnice cytokin w zależności od stanu odżywienia chorych przed operacją: prawidłowo odżywieni przed operacją mieli wyższe wartości średnie IL-6, IL-12 oraz TNF- α , natomiast niższe IL-10 i IL-18. W okresie 7 dni po operacji poziomy IL-6, IL-10 i TNF- α były wyższe u chorych prawidłowo odżywionych, natomiast u chorych niedożywionych wystąpił wyższy średni przyrost stężenia IL-12, IL-18 i statystycznie istotny dla IL-10.

Ogółem powikłania wystąpiły u 28,3% badanych. Najwięcej zaobserwowano powikłań infekcyjnych – 24,2%, powikłania rany zaobserwowano u 9,1% badanych, zapalenie płuc wystąpiło u 20,4% pacjentów. W mniejszym odsetku – 5,1% wystąpiły zaburzenia układu oddechowego z wykluczeniem zapalenia płuc oraz powikłania układu krążenia – u 4,0% badanych. W badanej grupie śmiertelność wynosiła 3,03% i dotyczyła wyłącznie chorych, u których stosowano żywienie standardowe.

U chorych, którym podawano żywienie immunomodulujące, obserwowano ogółem mniejszy odsetek powikłań w bezpośrednim okresie po operacji oraz od 7 doby po zakończeniu żywienia, jak również mniejszą liczbę komplikacji w stosunku do jednego pacjenta. U pacjentów z niedożywieniem po zastosowaniu diety immunomodulującej w porównaniu z chorymi z prawidłowym odżywieniem, rzadziej występowały powikłania ogółem (9,1 vs 32,4%) oraz powikłania infekcyjne (9,1 vs 26,5%). U osób z niedożywieniem stwierdzono znacznie więcej powikłań w grupie pacjentów, którym podano żywienie standardowe, natomiast mniejszą ilość powikłań u chorych, którzy otrzymali żywienie immunomodulujące (35,0 vs 9,1%).

Badania wykazały, iż u chorych po urazie operacyjnym stężenie IL-6 w pierwszej dobie po operacji było znacząco wyższe niż przed operacją (grupa standard: 9 vs 85 pg/ml

oraz grupa immunomodulacji: 22 vs 143 pg/ml), co świadczy o prozapalnej odpowiedzi na uraz operacyjny.

Wyniki wskazują, że pacjenci, u których zaobserwowano powikłania, mieli istotnie wyższe stężenie tej cytokiny przed operacją (30 vs 9 pg/ml; $p < 0,01$) oraz w pierwszej (217 vs 70 pg/ml, $p = 0,131$) i trzeciej (86 vs 22 pg/ml; $p = 0,05$) dobie po zabiegu operacyjnym.

Po operacji następował stały wzrost średnich stężeń IL-10 w surowicy krwi w grupie immunomodulacji (10,13,17 pg/ml), osiągając istotność statystyczną względem wartości sprzed zabiegu w 1 i 3 dobie (odpowiednio -5 vs 9 pg/ml, $p < 0,001$ oraz -4 vs 12 pg/ml, $p = 0,005$), natomiast w grupie standardowej wzrost nastąpił dopiero w 7 dobie (2,4,18 pg/ml). Wzrost IL-10 od 3 doby, a znamieny statystycznie od 7 doby (23 vs 9 pg/ml; $p < 0,05$) względem wartości wyjściowych miał związek z występowaniem powikłań pooperacyjnych.

Wykazano wahania stężeń IL-12 względem wartości wyjściowych mierzonych przed operacją (w 1 dobie wzrost, spadek w 3 dobie). Wartości stężeń IL-12 nie wykazały związku z powikłaniami pooperacyjnymi, występującymi u chorych po zabiegu operacyjnym.

W przypadku IL-18 stwierdzono obniżenie poziomu do 3 doby po operacji względem wartości wyjściowych w grupie immunomodulacji oraz wyższe stężenia w grupie standard. Zaobserwowano, iż w grupie chorych z powikłaniami poziomy IL-18 w surowicy krwi do 3 doby po zabiegu operacyjnym były niższe niż w grupie chorych bez powikłań.

W przypadku TNF- α nastąpił wzrost stężeń w pierwszej dobie po operacji względem wartości sprzed zabiegu operacyjnego w grupie immunomodulacji. W siódmej dobie, również tylko w grupie immunomodulacji, zaobserwowano istotność statystyczną dla różnic względem poziomu wyjściowego (grupa immunomodulacji: 26 pg/ml vs grupa standard: 10 pg/ml, $p = 0,024$). Wyniki badań nie wykazały związku pomiędzy powikłaniami, a podwyższonymi wartościami TNF- α , więcej powikłań zaobserwowano przy niższych stężeniach TNF- α .

W badaniach określano również stężenia cytokin w nadsączach hodowlanych izolowanych z jednojądrzastych komórek krwi obwodowej po stymulacji PHA i LPS.

W pierwszej dobie po operacji w nadsączach z komórek jednojądrzastych obu grup stymulowanych PHA i LPS wystąpił wzrost średnich stężeń IL-6 w porównaniu do wartości wyjściowych sprzed operacji. W trzeciej i siódmej dobie w obu badanych grupach nastąpił spadek stężenia IL-6. Znacznie większe obniżenie poziomu IL-6 w siódmej dobie po stymulacji PBMC przez LPS w grupie immunomodulacji, w porównaniu do grupy standard (6198 vs 5870 pg/ml), może sugerować wpływ żywienia modyfikowanego immunologicznie na modulację (obniżenie) odpowiedzi prozapalnej.

W przypadku IL-10 stwierdzono w obu badanych grupach spadek średnich wartości tej cytokiny w pierwszej dobie po operacji. W trzeciej dobie podobny poziom utrzymywał się w obydwu grupach, a w siódmej dobie nastąpił wzrost stężenia IL-10, wyższy w grupie immunomodulacji niż w grupie standard w stosunku do wartości sprzed operacji. Wynik ten może wskazywać na reaktywność układu immunologicznego z powodu podaży chorym diety immunologicznie czynnej, w szczególności na przeciwzapalny efekt zastosowanego żywienia immunomodulującego.

Zaobserwowano, że po stymulacji PHA do siódmej doby po operacji średnie stężenia IL-12 były niższe w grupie standard oraz immunomodulacji w porównaniu z poziomami przed zabiegiem operacyjnym. Wzrost stężeń badanej cytokiny nastąpił tylko w pierwszej dobie jedynie w grupie standard. Po stymulacji LPS, średnie stężenia IL-12 względem wartości wyjściowych były wyższe w trzeciej dobie po operacji tylko w grupie immunomodulacji. W 7 dobie w grupie standard stężenia IL-12 spadły poniżej poziomu wartości przed operacją, a różnica względem grupy immunomodulacji była statystycznie istotna (123 vs 297 pg/ml; $p=0,022$). Nieco zróżnicowane stężenia IL-12 otrzymane po stymulacji komórek jednojądrzastych PHA i LPS, mogą świadczyć o zmiennej reaktywności komórek układu immunologicznego w przebiegu pooperacyjnym.

Analizując zmiany stężeń IL-18 w nadsączach z komórek jednojądrzastych stymulowanych PHA i LPS względem wartości wyjściowych – przed operacją, zaobserwowano wzrost produkcji tej cytokiny przez PBMC w kolejnych dobach po zabiegu (najwyższy w trzeciej dobie w grupie immunomodulacji). Natomiast w grupie standard zmiany miały nieco inny charakter; największy wzrost stwierdzono w pierwszej dobie po operacji (o 28 pg/ml), następnie wystąpił spadek w trzeciej dobie (o 4 pg/ml) i niewielki wzrost w siódmej dobie. Obniżone stężenia IL-18 w porównaniu z wartościami przed operacją świadczą o zmniejszonej zdolności do produkcji tej cytokiny przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej. Odmienne stężenia IL-18 w badanych grupach w siódmej dobie po operacji mogą jednocześnie świadczyć o związku zastosowanego leczenia żywieniowego z reaktywnością układu immunologicznego.

Oceniając stężenia TNF- α w nadsączach z komórek jednojądrzastych w okresie pooperacyjnym w 1 dobie, po stymulacji zarówno PHA oraz LPS, zaobserwowano wzrost średnich poziomów w obydwu grupach względem wartości sprzed zabiegu operacyjnego. Następnie w trzeciej dobie średnie stężenia obniżyły się, a obserwowana różnica po stymulacji LPS osiągnęła istotność statystyczną (immunomodulacja vs standard: 665 vs 1399 pg/ml; $p=0,050$). Kolejno w 7 dobie po operacji, nastąpił wzrost poziomu TNF- α

w nadsączach z PBMC po stymulacji LPS w grupie chorych, u których zastosowano żywienie immunomodulujące oraz po stymulacji PHA w grupie pacjentów z żywieniem standardowym, co może wskazywać na reaktywność układu immunologicznego na zastosowane leczenie żywieniowe. Natomiast wyższe stężenia TNF- α po stymulacji PBMC przy pomocy PHA i LPS w grupie immunomodulacji w porównaniu z grupą standard może świadczyć o wpływie żywienia immunomodulującego.

Analiza statystyczna wykazała, że stosowanie u chorych żywienia immunomodulującego zmniejszało w znaczący sposób ryzyko wystąpienia powikłań w grupie chorych spełniających kryteria niedożywienia. Ryzyko wystąpienia powikłania istotnie zmniejszało się o 95% (HR=0,05; PU: 0,01-0,96). Zaobserwowano również korzystny efekt żywienia immunomodulującego w przypadku powikłań infekcyjnych w grupie chorych niedożywionych. W grupie tej, po zastosowaniu u chorych żywienia immunomodulującego, ryzyko powikłań malało aż o 96% i było statystycznie istotne (HR=0,04; 95% PU: 0,01-0,94).

W określaniu przydatności oznaczania cytokin w przypadku IL-6 wyniki istotnie wyższego stężenia IL-6 w modelu jednowymiarowym (HR=2,40; 95% PU: 1,05-5,48) oraz w modelu wielowymiarowym (HR=2,79; 95% PU: 1,01-7,76) w pierwszej dobie po operacji względem wartości wyjściowych wskazują, iż monitorowanie tej cytokiny w surowicy krwi u chorych po urazie operacyjnym może być przydatne w wyselekcjonowaniu chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań. W przypadku pozostałych badanych cytokin nie wykazano istotności statystycznej, jednak zaobserwowane zmiany wartości stężeń IL-12 i TNF- α oraz znaczna tendencja do wzrostu w przypadku IL-10 mogą świadczyć o potencjalnej przydatności w predykcji powikłań.

Stosowanie żywienia immunomodulującego istotnie wpływało na zmniejszenie ryzyka wydłużania czasu hospitalizacji chorych po zabiegu resekcji żołądka o 3 dni (RR=0,79; 95% PU: 0,63-0,97). Przeprowadzona analiza kosztów wskazuje, iż stosowanie w sposób rutynowy żywienia immunomodulującego u pacjentów niedożywionych po rozległych operacjach ma swoje uzasadnienie finansowe. Badanie wykazało, że żywienie immunomodulujące stosowane w okresie pooperacyjnym przynosi wymierne korzyści kliniczne i ekonomiczne u pacjentów, spełniających kryteria niedożywienia przed zabiegiem operacyjnym.

W badaniach własnych obserwowano relatywnie dużą zmienność w odpowiedzi immunologicznej na rozległy uraz operacyjny, mierzony poziomem badanych cytokin w surowicy krwi. Przedstawione wyniki badań własnych pokazują, że monitorowanie poziomu wybranych cytokin u chorych po rozległych operacjach umożliwia wykrycie

zaburzeń odpowiedzi immunologicznej na duży uraz operacyjny. Ma to ważne znaczenie praktyczne we wczesnym rozpoznaniu zwiększonej odpowiedzi prozapalnej i przeciwzapalnej, sprzyjającej rozwojowi powikłań pooperacyjnych.

Wyniki badania wykazały, iż poprawa immunoreaktywności komórek jednojądrzastych we krwi obwodowej po stymulacji przy pomocy PHA i LPS w grupie chorych z żywieniem immunomodulującym może być jednym z korzystnych elementów wpływu terapeutycznego żywienia immunomodulującego.

9. Abstract

Malnutrition, one of the elements of cancerous cachexia, is a frequent complication in patients with cancer, which escalates as diseases progresses. Malnutrition and surgical traumas lead to multiple disorders of the immune system. Consequently, the risk of postoperative complications increases, time of hospitalization is longer, therapy costs become greater and rehabilitation time is lengthened. Therefore, the correction of immune disorders in malnourished patients after surgery has a significant influence by decreasing the number of frequent infections and other postoperative complications. However, the choice of optimal diet is an open issue for this diet must affect not only the status of nutrition, but also correct other disorders accompanying malnutrition and trauma. Standard nutrition enriched with the elements of immune-enhancing diet brings hope that functioning of the immune system cells can be changed at least partially in malnourished patients with malignant diseases after serious postoperative trauma.

In order to assess the impact of immunomodulating nutritional therapy on immune response mediators, research was started evaluating the dynamics of changes in cytokine concentration for malnourished (lightly and moderately) and properly nourished patients suffering from cancer of the upper part of the alimentary tract, before and after surgery, who received standard parenteral nutrition and immunomodulating nutrients.

The study took place in the Department of General Surgery and Clinic of Gastroenterology, Jagiellonian University Collegium Medicum in Cracow between 2002 and 2006. 99 patients with gastric cancer, who underwent surgical resection of the tumor were included in the study. The study had prospective, interventional and randomized character. Patients were divided into two groups. The first group comprised patients selected for parenteral immunomodulating diet (45 participants). The second one consisted of patients receiving standard parenteral nutrition (54 respondents). All participants had a history of parenteral nutrition (standard or immune-enhancing) for 6 days after surgery.

Nutritional status was evaluated with the screening method developed by Szczygieł in 2003 on the basics of Thorsdottir et al., Clin. Nutr., 1999 (90,93). This test assesses percentage body mass loss, serum albumin concentration, the total count of peripheral blood lymphocytes, and measurement of fat mass and fat-free body mass.

The level of the following cytokines: IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, and TNF- α was measured using the ELISA test in serum and peripheral blood mononuclear cells cultures (PBMC) after stimulation with PHA and LPS. Measures were performed before surgery and

in the 1st, 2nd and 7th day after surgery. A group of patients who had postoperative complications was identified.

The results obtained were submitted to the statistical analysis.

A total number of 31% of patients were qualified to the group with malnutrition before surgery (37% in the standard group and 24.4% in the immunomodulated group). The difference between the groups wasn't significant statistically. The study showed that serious trauma (e.g. surgical intervention) resulted with worsened patient's nutritional status up to 72 hours after the tumour resection.

The change of cytokines dependent on nutritional status before surgery was observed: properly nourished patients had higher mean values of IL-6, IL-12, TNF- α and Lower mean values of IL-10 and IL-18. Seven days after surgery levels of IL-6, IL-10 and TNF- α were higher in properly nourished patients while in malnourished patients higher mean concentration increase has occurred and it was statistically significant for IL-10.

Total number of complications was found in 28.3% of the respondents. Infectious complications were the most frequent (24.2%). Wound complications occurred in 9.1% of patients, pneumonia was diagnosed in 20.4% of the participants of the study. Disorders of the respiratory system without pneumonia were observed in smaller group of patients i.e. 5.1% while complications from the circulatory system concerned 4.0% of the study group. Mortality rate in the study group equaled to 3.03%. Deaths were noted only among patients receiving standard nutrition.

In the group of patients receiving immunomodulating diet smaller total number of complications was observed directly after the surgery and after the 7th day after this diet had been finished. Also, fewer complications were detected in a single patient. The comparison of malnourished patients receiving immunomodulating nutrition with well-nourished patients showed decreased total number of complications in the first group (9.1 vs. 32.4%). As far as the group of malnourished patients was concerned, significantly greater number of complications was found in the subgroup receiving standard diet when compared with the immunomodulating diet subgroup (35.0 vs. 9.1%, respectively).

The test showed that in the group of patients who underwent surgical intervention, IL-6 concentration was significantly higher during the first 24 hours after surgery than before it (9 vs. 85pg/ml and 22 vs. 143pg/ml in the standard and immunomodulated group, respectively). These data confirm pro-infectious response to operational trauma.

The obtained results showed that patients with complications had significantly higher IL-6 cytokine concentration in blood before surgery (30 vs. 9 pg/ml; $p<0.01$) and during the first (217 vs. 70 pg/ml, $p=0.131$) and third (86 vs. 22 pg/ml; $p=0.05$) day after operation.

After operational trauma, a constant increase of mean IL-10 serum concentration was observed in the immunomodulated group (10, 13, 17pg/ml) and achieved statistical significance in respect to values measured before surgery in 1st and 3rd day (-5 vs 9 pg/ml, $p<0,001$ oraz -4 vs 12 pg/ml, $p=0,005$, respectively) while in the standard group such increase was found not before the 7th day (2, 4, 18pg/ml). An increase of IL-10 concentration starting in the 3rd day and statistically significant since the 7th day after surgery (23 vs. 9pg/ml; $p<0.05$) when compared with the values measured before operation was related to the incidence of complications.

Changes in IL-12 concentrations were found in respect to the baseline value measured before surgery (an increase in the 1st day and a decrease in the 3rd day). IL-12 concentrations had no connection with any postoperative complications.

As far as IL-18 was concerned, a decrease of its concentration was noted in the immunomodulated group when compared with the baseline values. In the standard group these concentrations were higher. It was proven that in patients with complications IL-18 concentrations were lower up to the 3rd day after surgery in comparison with the subgroup without any complications.

In case of TNF- α , its concentration increased during the first 24 hours after surgery when compared with the baseline value in the immunomodulated group. Also in this group, a statistical significance in concentration changes from the baseline value was noted in the 7th day after surgery (26pg/ml vs. 10pg/ml for the immunomodulated and standard groups, respectively; $P=0.024$). No relation between complications and elevated level of TNF- α was found. Lower values of TNF- α concentration accompanied bigger number of complications.

The other objective of this study was to assess the concentration of cytokines in cultures of isolated peripheral blood mononuclear cells after PHA and LPS stimulation. During the first 24 hours, the concentration of IL-6 increased from the baseline level in PBM cell cultures stimulated with PHA and LPS for both study groups. During the 3rd and 7th day a decrease was observed. However, in the 7th day the concentration of IL-6 in the LPS stimulated PBMC sample taken from the immunomodulated group was significantly lower than the standard group (6198 vs. 5870 pg/ml). It suggests that immunomodulating nutrition mediates pro-infectious response by decreasing it.

In case of IL-10, both groups showed the decreasing tendency of mean concentration of this cytokine in the 1st day after surgery. It deepened in the 3rd day, especially in the standard group. However, the 7th day after surgery brought an elevation of IL-10 concentration, which was significantly greater in the immunomodulated group. Such results suggest that the immune system shows greater reactivity as a result of providing immune-active supplies, especially immunomodulating diet.

It was observed that after PHA stimulation up to the 7th day after surgery IL-12 mean concentration were lower than the baseline value in both study groups. An increase was noted only during the first 24 hours and only in the standard group. After stimulation mean measured values were greater than the baseline concentration in the 3rd day after surgery only in the immunomodulated group. However, values measured in the standard group turned out to be lower than the baseline level before surgery. The difference between standard and immunomodulated groups was statistically significant (297 vs. 123 pg/ml; $p=0.022$). Slightly different concentrations of IL-12 measured after PHA and LPS stimulations of PBMC support the suggestion that the immune system cells show variable reactivity in the postoperative period.

The analysis of IL-18 concentrations in PBMC cultures stimulated with PHA and LPS in respect to their baseline value before surgery showed an increased secretion of this cytokine in the days following surgery (the biggest value was noted in the 3rd day in the immunomodulated group). On the other hand, changes observed in the standard group had different character. The greatest increase was measured in the first 24 hours after surgery (28pg/ml higher above the baseline value) and it was followed by a decrease noted in the 3rd day (of 4pg/ml) and slight increase in the 7th day. Lower concentrations of IL-18 than the baseline measures suggest that PBMC manifest decreased ability to product this cytokine. Different concentrations measured in the 7th day after surgery may be interpreted as a result of provided nutrition and its affect on the immune system.

The assessment of TNF- α concentration in PBMC cultures in the postoperative period and after stimulation with PHA and LPS revealed an increase when compared with the baseline values. Next, mean concentrations decreased in the 3rd day after surgery. Statistical significance was proven after LPS stimulation (immunomodulating vs. standard nutrition: 665 vs.1399pg/ml; $p= 0.050$). Stimulation with PHA and LPS resulted with higher levels of TNF- α in the 7th day after surgery and in the immunomodulated group. In the standard group that effect was observed after PHA stimulation. It may suggest a relation between patient's diet and the reactivity of the immune system. Meanwhile, higher concentrations of TNF- α in

PBMC cultures stimulated with PHA and LPS noted in the immunomodulated group when compared with the standard group seem to confirm the role of immunomodulating nutrition.

The statistical analysis showed that immunomodulating nutrition decreased the risk of postoperative complications in patients qualified to the malnourished group. This risk was significantly smaller i.e. 95% lower (HR=0.05; PU: 0.01 -0.96). Beneficial effects of immunomodulating nutrition on infectious complications were also found in the malnourished group of patients. Patients receiving immunomodulating diet had the risk of complications even 96% smaller. This difference was significant statistically (HR=0.04; 95% PU: 0.01-0.94).

In order to assess the usefulness of IL-6 cytokine measures two models were applied i.e. one-dimensional model (HR=2.40; 95% PU: 1.05 – 5.48) and multidimensional model (HR=2.79; 95% PU: 1.01-7.76). In the first 24 hours after surgery IL-6 concentrations were significantly higher. It suggests that the monitoring measures of this cytokine in human serum after operational trauma may help to find patients with higher risk of complications. The analysis of other cytokines showed no statistical significance. However, observed changes of IL-12 and TNF- α concentrations and also increasing tendency found for IL-10 suggest their potential usefulness while predicting postoperative complications.

Immunomodulating nutrition had a significant influence on the risk of prolonged time of hospitalization in patients after the resection of stomach (every 3 days). The analysis of costs proved that immunomodulating diet for malnourished patients who underwent large surgical interventions has its financial justification. The study proved that immunomodulating diet applied in the postoperative period results with objective clinical and economical benefits in patients qualified to the malnourished group before surgery.

In this study, presented responses to operational trauma varied relatively with the magnitude of this trauma assessed using serum cytokine levels. Our results lead to the conclusion that measuring concentrations of selected cytokines in patients after serious surgery allows detecting response disorders of the immune system to large operational trauma. It is especially important as far as early detection of pro and antiinfectious response accompanying the development of postoperative complications.

This study also showed that better reactivity of PBMC after PHA and LPS stimulation was noted in the immunomodulated group. Therefore, it may be concluded that immunomodulating nutrition has an advantageous influence on this process.

10. Piśmiennictwo

1. Jemal A., Siegel L., Ward E., Hao Y., Murray T., Thun J.: Statystyka nowotworów 2008. Onkologia po Dyplomie, 2008, tom V, Nr 4: 8-34
2. Wojciechowska U., Dzikowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii – Instytut Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa, 2008
3. Santoro E.: The history of gastric cancer: legends and chronicles. Gastric Cancer in the World 2003, Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress, Rome 2003, Lectures 13-17
4. Kamangar F., dores G. M., Anderson w. F.: Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence cross five continents; defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions Or the Word. J Clin. Oncol 2006: 24: 2137-50
5. Pickle I. W., Hao Y., Jemal A.: A new method of estimating United States and state-level cancer incidence counts for the current calendar year. CA Cancer J Clin 2007: 57, 30-42
6. Frączek M., Krawczyk M.: Nowotwory żołądka. w: Podstawy chirurgii (red. Szmidt J.). Medycyna Praktyczna, 2003, tom II, 691-708
7. Maruyama K., Okuda M., Matsui T. i wsp.: Chirurgiczne leczenie raka żołądka; stan obecny w Japonii. Polski Przegląd Chirurgiczny, 2006, 78: 446-458
8. Kim J. H., Song K. S., Youn Y.H. i wsp.: Clinicopatologic factors influence accurate endosonographic assessment for early gastric cancer. Gastrointest. Endosc. 2007, 66: 901-908
9. Phan A. T., Jaffer A.: Gastric carcinoma. Current Oncology Reports, 2004, 6: 192-198
10. Hohenberger P., Gretschel S.: Gastric cancer. Lancet, 2003, 362: 305-315
11. Forman D., Burley V. J.: Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. Best Practice Res Clin Gastroenterol, 2006, 20: 633-649
12. Kelley J. R., Duggan J. M.: Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol, 2003, 56 (1): 1-9
13. Kim H. J., Chang W. K., Kim M. K. i wsp.: Dietary factors and gastric cancer in Korea: a case-control study. Int J Cancer, 2002, 97: 531-535
14. Kim M. K. i wsp.: Prospective study of three major dietary patterns and risk of gastric cancer in Japan. Int J Cancer, 2004, 110: 435-442

15. Jakubik J., Tenderenda M.: Nowotwory żołądka. w: Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy (red. Kordka R.). Via Medica, Gdańsk 2007, 172-178
16. Piotrowski P.: Nowotwory przewodu pokarmowego, w Onkologia Kliniczna, Kozakiewicz B (red). Wyd. Med. BORGIS, Warszawa 2004; 104-124
17. Tyczyński J. E.: Środowiskowe przyczyny chorób nowotworowych i możliwości zapobiegania (profilaktyka pierwotna). w: Onkologia (red: Kułakowski A., Skowrońska-Gardas A.). PZWL, Warszawa 2003, 21-27
18. Shikata K. i wsp.: A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer*, 2006, 119: 196-201
19. Tsugane S., Sasazuki S., Kobayashi M. i wsp.: Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer*, 2004, 90(1): 128-134
20. Muszyński J., Jastrzębski D.: Rak żołądka. Nowa Klinika. Choroby Cywilizacyjne 2005 vol. 12, No 9-12, 940-947
21. Drews M.: Chirurgia żołądka i dwunastnicy. w: Chirurgia dla studentów medycyny (red. Fibak J.). PZWL, Warszawa 2002, 470-488
22. Krzakowski M.: Podstawy onkologii. w: Podstawy chirurgii (red. Szmidt J.). Medycyna praktyczna, Kraków 2003, tom I, 351-394
23. Frączek M.: Nowotwory żołądka. w: Nowotwory przewodu pokarmowego (red. Krawczyk M.). PZWL, Warszawa 2001, 144-189
24. De Stefani E., Corra P., Boffetta P. i wsp.: Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Gastric Cancer*, 2004, 7: 211-220
25. Roukos D. H., Paraskevaides E., Agnantis N. J. i wsp.: AM. Fruit and vegetables: do they protect from gastric cancer? *Gastroenterology*, 2003, 124 (7): 2006-2007
26. Gonzales C. A., Pera G., Agudo A. i wsp.: Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 2003, 107(4): 629-634
27. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A. i wsp.: The role of tobacco, snuff and alcohol use in the etiology of cancer of the oesophagus and gastric cancer cardia. *Int J Cancer*, 2000, 85: 340-346
28. Vieth M., Stolte M.: Elevated risk for gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 6109-9114
29. Fenoglio-Preiser C., Carneiro F., Corra P. i wsp.: Gastric carcinoma. w: Hamilton

- S.R., Aaltonen L.A., eds. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetic Tumors of the Digestive System. Lyon IARC Press, 2000, 37-66
30. Popiela T., Legutko J.: Chirurgia żołądka i dwunastnicy. w: Przegląd Piśmiennictwa Chirurgicznego 2004. Polski Przegląd Chirurgiczny, 2005, 165-180
 31. Boyle P.: Epidemiologia nowotworów. w: Podręcznik onkologii klinicznej (red. Pollock R. W., red. pol. wyd. Pawłęga J.). Wydawnictwo Przegląd Lekarski, Kraków 2001, 137-161
 32. Wronkowski Z.: Epidemiologia nowotworów złośliwych. w: Nowotwory przewodu pokarmowego (red. Krawczyk M.). PZWL, Warszawa 2001, 15-59
 33. Yamaguchi N., Kakizoe K.: Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer. *Oncology*, 2001, 2(2): 88-94
 34. Meda M., Kikuchis, Kosugai T. i wsp.: *Helicobacter pylori* risk associated with childhood home environment. *Int J Cancer*, 2003, 94(10): 914-918
 35. Wu A. H., Crabtree J. E., Bernstein L., et al.: Role of *H. pylori* Cag A+strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus. *Int. J. Cancer*, 2003, 103: 815-821
 36. Niwińska A.: Genetyczne uwarunkowania chorób nowotworowych. w: *Onkologia* (red. Kułakowski A., Skowrońska-Gardas A.). PZWL, Warszawa 2003, 28-34
 37. Kładny J., Lubiński J.: Dziedziczny rak żołądka. w: *Podstawy chirurgii* (red. Szmidt J.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2003, tom I, 52-53
 38. Mills G. B., Rieger P., Watt M. A. i wsp.: Genetyczne podłoże nowotworów. w: *Podręcznik onkologii klinicznej* (red. Pollock R. W., red. pol. wyd. Pawłęga J.). *Przegląd Lekarski*, Kraków 2001, 65-102
 39. Popławski T., Wiśniewska-Jarosińska M., Jaske T. i wsp.: Związek pomiędzy polimorfizmami genu XRCC1 a rodzinnym występowaniem raka żołądka. *Gastroenterologia Polska* 2008: 15 (4), 225-228
 40. Crew K. D., Neugut A. I.: Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 354-362
 41. Dicken B. J., Bigam D. L., Cass C. i wsp.: Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg*, 2005, 241: 27-38
 42. Jansen E. P. M., Boot H., Verheij M. i wsp.: Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncology*, 2005, 23: 4509-4517
 43. Zatoński W. A., Didkowska J.: Epidemiologia złośliwych nowotworów, w: *Onkologia Kliniczna*, (red. Krzakowski M.). *Wyd. Med. Borgis*, Warszawa 2006; 28-53

44. Botterweck A. A., Schouten L. J., Volovics A. i wsp.: Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol*, 2000, 29: 645-654
45. Corley D. A., Kubo A.: Influence of site classification on cancer incidence rates: an analysis of gastric cardia carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004, 96: 1383-1387
46. Okabayashi T., Gotoda T., Kondo H. i wsp.: Early carcinoma of the patients cardia in Japan: is it different from that in the west? *Cancer*, 2000, 89: 2555-2559
47. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Bazzoli F. i wsp. Aktualne poglądy na wykrywanie i leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*. Raport Uzgodnieniowy Maastricht III (tłum. Piątek-Guziewicz A.). *Medycyna Praktyczna Chirurgia* 2008, 1 (77): 87-99
48. Nakamura S. i wsp.: *Helicobacter pylori* – negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinicopathologic and molecular study with reference to antibiotic treatment. *Cancer*, 2006, 107: 2770-2778
49. Habermann C. R., Weiss F., Riecken R. i wsp.: Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology*, 2004, 230: 456-471
50. Zgodziński W., Wallner G.: Chirurgia żołądka. Postępy w Chirurgii w 2008 roku. *Medycyna Praktyczna Chirurgia* 2008, 2 (84), 21-29
51. Karpeh M. S. J.: Rak wpustu żołądka. *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 2006, 78, 4: 438-445
52. Huang C. M., Lin B. J., Lu H. S. i wsp.: Prognostic impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer from cardia and fundus. *World J Gastroenterol.*, 2008, 14: 4383-4388
53. Mills S. E., Carter D., Reuter V. E. i wsp.: Sternzberg's Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott, Williams and Wilkins, 2004, 2: 1455-1459
54. Charlton A., Blair V., Shaw D. i wsp.: Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut*, 2004, 53(6): 814-820
55. Popiela T., Legutko J.: Chirurgia żołądka. w: Przegląd piśmiennictwa chirurgicznego. 2006, 144-158
56. Popiela T., Legutko J.: Żołądek i dwunastnica, w: *Chirurgia* (red. Noszczyk W.). Wyd. PZWL Warszawa 2005: 756-781

57. Jeziorski A.: Onkologia dla stomatologów. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2006: 39-41
58. Piotrowski P.: Nowotwory przewodu pokarmowego. Onkologia (red. Kułakowski A., Skowrońska-Gardas A.). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2003: 141-159
59. Jeziorski K. G., Szawłowski A. W.: Nowotwory złośliwe górnego odcinka przewodu pokarmowego: w Onkologia Kliniczna (red. Krzakowski M.). Wyd. Med. Borgis, Warszawa 2006
60. Ochenduszek S.: Nowe perspektywy w leczeniu systemowym raka żołądka. Nowotwory. Journal of Oncology, 2008, 58, 160-165.
61. Frączek M.: Nowotwory żołądka w: Chirurgia nowotworów (red. Frączek M.). Wyd. A-Medica Press, Bielsko-Biała 2003, 181-208
62. Wallner G., Zgodziński W.: Chirurgia żołądka. Postępy w chirurgii w 2007 roku. Medycyna Praktyczna Chirurgia 2008, 3(790), 57-64
63. Kulig J., Popiela T., Kołodziejczyk P. i wsp.: Clinicopathological profile and long-term outcome in young adults with gastric cancer; multicenter evaluation of 214 patients. Langenbecks arch. Surg. 2008, 393: 37-43
64. Popiela T., Kulig J., Kołodziejczyk P. i wsp.: Trzy dekady polskich badań nad rakiem żołądka ze szczególnym uwzględnieniem wstępnych wyników prospektywnego badania klinicznego nad poszerzonym wycięciem węzłów chłonnych. Polski Przegląd Chirurgiczny, 2006, 78(4): 345-365
65. Studley H. O.: Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. 1936. J Am Med Assoc, 2001, 16: 140-143
66. Weinsier R. L., Hunker E. M., Krumdieck C. L., Butterworth C. E. Jr: Hospital malnutrition. A prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. Am J Clin Nutr, 1979, 32: 418-426
67. Detsky A. S., Jeejeebhoy K. N.: Predicting nutrition – associated complications for patients undergoing gastrointestinal surgery. New Engl Med, 1987, 11: 440
68. Giner M., Laviano A., Meguid M. M., Gleason J. R.: In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. Nutrition, 1996, 12: 23-29
69. Daly J. M. i wsp.: Risk adjustment of the postoperative morbidity rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. J Am Coll Surg, 1997, 185(4): 328-340
70. Reilly J. R., Hull S. F., Albert W. i wsp.: Economic impact of malnutrition: a model

- system for hospitalized patients. JPEN, 1998, 12: 371-376
71. Waitzberg D. L., Correia T. D.: Nutritional assessment in the hospitalized patient. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003, 6: 531-538
 72. Waitzberg D. L.: Efficacy of nutritional support, evidence-based nutrition and cost-effectiveness. Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme, 2002, 7: 257-271
 73. Correia T. D., Waitzberg D. L.: The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and cost evaluated through a multivariate model analysis. Clin Nutr, 2003, 22: 235-239
 74. Jeejeebhoy K. N.: Hospital malnutrition: is a disease or lack of food? Editorial Clin Nutr, 2003, 22: 219-220
 75. Shopbell J. M., Hopkins B., Shrouts E. P.: Nutrition screening and assessment. w: In the science and practice of nutrition support (red. Gottschlich M. M.). Kendall, Hunt, Dubuque, IA, 2001, 107-140
 76. Walewska E.: Ocena klinicznej wartości żywienia pozajelitowego i dojelitowego u chorych leczonych operacyjnie z powodu choroby nowotworowej przewodu pokarmowego. Praca doktorska, Kraków 2006
 77. Szczygieł B.: Leczenie żywieniowe. Postępy w chirurgii w 2006 roku. Medycyna Praktyczna – Chirurgia, 1/2007: 23-30
 78. Correia M. I. T. D., Campos A. C. L.: Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: The multicenter ELAN study. Nutrition 2003, 19: 823-825
 79. Perman M., Crivelli A., Khoury M.: Nutritional prognosis in hospitalized patients. Am J Clin Nutr, 2002, 75: 4265
 80. Pirlich M., Schwetz T., Gastell S., Lochs H.: Malnutrition affects. Long-term prognosis in hospitalized patients. Gastroenterology, 2002, 122, suppl.: A, 636
 81. Amdal T., Viggers L., Beck A. M. i wsp.: Food production and wastage in relation to nutritional intake in a general distinct hospital – wastage is not reduced by training the staff. Clin Nutr, 2003, 22: 47-51
 82. Dubertuis Y. M., Kossovsky M. P., Kyle U. G. i wsp.: Food intake in 1707 hospitalized patients: a prospective, comprehensive hospital survey. Clin Nutr, 2003, 22: 115-123
 83. Kondrup J., Rasmussen H. H., Hamberg O. i wsp.: Nutritional risk sorining (NRS 2002): a new method based on analysis of controlled clinical trials. Clinical Nutrition, 2003, 22(30): 321-336

84. Pertkiewicz M.: Niedożywienie i jego następstwa. Postępy żywienia klinicznego, PZWL, Warszawa 2008, tom III, 2(8): 4-8
85. Kondrup J., Allison S. P., Elia M. i wsp.: ASPEN Guideliness for nutrition screening 2002. Clinical Nutrition, 2003, 22(4): 415-421
86. Kondrup J., Johansen N., Plum N. H. i wsp.: Incidence nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. Clin Nutr, 2002, 21(6): 461-468
87. Trawares M. M., Matos Z. C., Amond T. F.: Nutrient intake and its adequacy to estimated average requirements (EAR) in the first 24h of hospital admission. Clin Nutr, 2005, 24: 560
88. Barendregt K., Soeters P. B., Allison S. P. i wsp.: Głodzenie proste i stresowe. w Podstawy Żywienia Klinicznego (red. Sobotka L.), PZWL Warszawa, wyd. I, 2004: 106-113
89. Szczygieł B., Pertkiewicz M., Majewska K.: Niedożywienie i jego następstwa. w: Żywienie pozajelitowe i dojelitowe w chirurgii (red. Szczygieł B., Socha J). Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 1994, 22-23
90. Szczygieł B.: Żywienie w chirurgii. w: Podstawy chirurgii (red. Szmidt J.) tom I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003, 267-289
91. Pertkiewicz M., Korta T. (red.): Standardy żywienia pozajelitowego i żywienia dojelitowego. PZWL, Warszawa 2005, 76
92. Szczygieł B.: Leczenie żywieniowe. w: Przegląd Piśmiennictwa Chirurgicznego 2003 (red. Noszczyk W.) tom XI. Polski Przegląd Chirurgiczny 2004, 424-435
93. Thorsdottir J., Eriksen B., Eysteinsdottir S.: Nutritional status at submission for dietetic services and screening for malnutrition at admission to hospital. Clin Nutr, 1999, 18: 15-21
94. Norman K., Schulz T., Kemps M. i wsp.: The subiective global assessment reliably identifies malnutrition – related muscle dysfunction. Clin Nutr, 2005, 24: 143-150
95. Kyle M. G., Shneider S. M., Pirlich M. i wsp.: Does nutritional risk as assessed by Nutritional Risk Index, increase during hospital stay? A multinational population-based study. Clin Nutr, 2005, 24: 516-524
96. Naber T. H. J., Schermer T., de Bree A. i wsp.: Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. Am J Clin Nutr, 1997, 66: 1232-1239
97. Kyle O. G., Pirlich M., Schmetz T. i wsp.: Is nutritional depletion by Nutritional Risk Index (INR) associated with increased length of stay (LOS): a population study.

- J Parent Enteral Nutr, 2004, 28: 99-104
98. Pham N. V., Cx-Reijven P. L., Greve J. W., Soeters P. B.: Application of subjective global assessment as a screening tool for malnutrition in surgical patients in Vietnam. Clin Nutr, 2006, 25: 102-108
 99. Skowrońska-Piekarska U., Matysiak K.: Ocena stanu odżywienia w grupie 261 chorych operowanych na raka żołądka. VI Zjazd i XVIII Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTŻPiD, Jachranka 2004, 47
 100. Huras B., Kałmuk A., Lizak A., Prudło I.: Zespół wyniszczenia nowotworowego – etiopatogeneza w świetle aktualnej wiedzy. Współczesna Onkologia, 2003, 7(6): 441-447
 101. Norman K., Kirchner H., Lochs H., Pirlich M.: Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients. World J Gastroenterol, 2006, 12: 3380-3385
 102. Onopriev V. I., Durlshter V. M., Ryabchun V. V.: Comparative pre- and postoperative results analysis of functional state of the oesophagus assessment in patients with various stages of achalasia. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 28: 1-6
 103. Tisdale M. J.: Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer, 2002, 2: 862-871
 104. Howard L., Ashley C.: Nutrition in the perioperative patient. Annu Rev Nutr, 2003, 23: 263-282
 105. Sarhill N., Mahmond F. A., Christie R., Tahir A.: Assessment of nutritional status and fluid deficiencies in advanced cancer. Am J Hosp Palliat Care, 2003, Nov-Dec, 20(6): 465-473
 106. Helsin M. J., Brennan M. F.: Advances in perioperative nutrition: Cancer. World J Surg, 2000, 24: 1477-1485
 107. Milewczyk M.: Żywnienie pozajelitowe w okresie okołoperacyjnym. Leczenie Żywnieniowe i Metaboliczne 2005, 1(1): 44
 108. Szczygieł B.: Leczenie żywieniowe w chorobach układu trawiennego. w: Gastroenterologia i hepatologia kliniczna (red. Konturek S. J.). PZWL, Warszawa 2001, 51-80
 109. Wong P. W., Enriquez A., Barrera R. i wsp.: Nutritional support in critically ill patients with cancer. Crit. Care Clin., 2001, 17(3), 743-767
 110. Elia M., Van Bokhorst-De Van Der Schueren H. A. E., Garvey J. i wsp.: Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. International Journal of Oncology, 2006, 28: 5-23
 111. Barendregt K., Soeters P. B., Allison S., P. i wsp.: Wpływ niedożywienia na funkcje

- fizjologiczne. w Podstawy Żywienia Klinicznego (red. Sobotka L.), PZWL Warszawa, wyd. I, 2004: 19-21
112. Cechlińska M.: Rola cytokin w procesach nowotworzenia. Nowotwory. Journal of Oncology, 2003, vol. 53, nr 6: 648-659
113. Barber M.: The pathophysiology and treatment of cancer cachexia. Nutr Clin Pract, 2002, 17: 203-209
114. Ward N.: Nutrition support to patients undergoing gastrointestinal surgery. Nutrition Journal, 2003, 2: 18
115. Wilmore D. W.: Metabolic response to severe surgical illness: overview. World J Surg, 2000, 24: 705-711
116. Kamocki Z., Zalewski B., Piotrowski Z., Gryko M.: Żywnienie w chirurgii. Leczenie żywieniowe chorych w wyniszczających schorzeniach żołądka. Wybrane zagadnienia z chirurgii 1999. Polski Przegląd Chirurgiczny, 2000, 4: 27-411
117. Aosasa S., Ono S., Mochizuki H. i wsp.: Activation of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress. World J. Surg. 2000, 24, 10-16
118. Lech G., Słotwiński R., Gomula J. i wsp.: Wczesne immunologiczne wskaźniki rokownicze powikłań pooperacyjnych u chorych po dużych zabiegach chirurgicznych. Gastroenterol Pol, 2000, 7: 361-366
119. Healey M. A., Shackford S. R., Osler T. M. i wsp.: Complications in surgical patients. Arch Surg, 2002, 137: 611-618
120. Braga M., Gianotti L., Nespoli L. i wsp.: Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. Arch Surg, 2002, 137: 174-180
121. Damhuis R. A. M., Meurs C. J. C., Dijkhuis C. M. i wsp.: Hospital volume and post-operative mortality after resection for gastric cancer. Eur J Surg Oncol, 2002, 28: 401-405
122. Veen E. J., Janssen-Heijnen M. L. G., Leen L. P. H. i wsp.: The registration of complications in surgery: a learning curve. World J Surg, 2005, 29: 402-409
123. Grossmann E. M., Longo W. E., Virgo K. S. i wsp.: Morbidity and mortality of gastrectomy for cancer in Department of Veterans Affairs Medical Center. Surgery, 2002, 131: 484-490
124. Sungurtekin H., Sungurtekin U., Balci C. i wsp.: The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. J Am Coll Nutr, 2004, 23(3): 227-232
125. Stratton R. J., Green C. J., Elia M.: Disease-related malnutrition: an evidence-based

- approach to treatment. Oxon, UK, CABI Publishing, 2003 (p. 3), 71: 83
126. Birkmeyer J. D., Stukel T. A., Siewers A. E. i wsp.: Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*, 2003, 349: 2117-2127
 127. Jurado A., Duro A., Ruiz M. i wsp.: Immune response in the surgical patient: effect of anesthesia and blood transfusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2000, 47: 67
 128. Hofer H. P., Egger G., Kukoretz E. M. i wsp.: The influence of trauma on changes in neutrophil granulocyte function assessed by an analysis of granulocyte migration. *Langenbecks Arch Clin*, 1998, 381, 148
 129. Kurzrock R.: Cytokine deregulation in cancer. *Biomed Pharmacother* 2001, 55: 543-547
 130. Wilson J., Balkwill F.: The role of cytokines in the epithelial cancer micro environment. *Semin Cancer Biol*, 2002, 12: 113-120
 131. Grimble R. F., Korta T.: Uraz i posocznica. Głównie cytokiny i ich działanie w wypadku urazu i posocznicy. w *Podstawy Żywienia Klinicznego* (red. Sobotka L.), PZWL Warszawa, wyd. I, 2004: 117-123
 132. Abbas A., Lichtman A.: Cytokines. w: *Cellular and molecular immunology*. Elsevier Sannders, Philadelphia 2005, 243-274
 133. Tisolale M. J.: Loss of muscle in cancer biochemical mechanisms. *Frontiers in Bioscience*. 2001, 6: D 164-174
 134. Reddy P.: Il-18: recent advances. *Curr Opin Hematol*, 2004, 11: 405-410
 135. Fal M., Gościcka T.: Interleukina 18. *Post Hig Med. Dośw*, 2003, 57: 685-609
 136. Dranoff G.: Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nature Rev Canc*, 2004, 4(1): 11-22
 137. Pages F., Berger A., Lebel-Bignay S. i wsp.: Proinflammatory and antitumor properties of Interleukin-18 in the gastrointestinal tract. *Immunology Letters*, 2000, 75: 9-14
 138. Zembala M., Siedlar M.: Immunologia i immunoterapia raka żołądka. *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 2006, 78, 4: 505-528
 139. Smyth M. J., Godfrey D. I., Trapani J. A.: A fresh look at tumor immunosurveillance and immunology. *Nat Immunol*, 2001, 2: 293-299
 140. Balkwill F., Mantovani A.: Inflammation and cancer: back to Vichrow? *Lancet*, 2001, 357: 539-545
 141. Romano F., Caprotti R., Bravo A. F. i wsp.: Radical surgery does not recover immunodeficiency associated with gastric cancer. *J Exp Cancer Res*, 2003, 22: 179-183

142. Vaday G. G., Lider O.: Extracellular matrix moieties, cytokines and enzymes: dynamic effect on immune cell behavior and inflammation. *J Leukoc Biol*, 2000, 67: 149-159
143. Esposito S.: Immune system and surgical site infection. *J Chemother*, 2001, (13) Spec No 1: 12-16
144. Sato M., Endo S., Ikeda K. i wsp.: SIRS in surgical stress. *Ronsho Byori Jap J Clin Path*, 2000, 48: 521
145. Olszewski W. L.: Immunologia w chirurgii. w: *Podstawy chirurgii* (red. Szmidt J.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2003, tom I, 57-74
146. Dehne M. G., Sablotzky A., Hoffmann A. i wsp.: Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns*, 2002, 28: 535-542
147. Desborough J. P.: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, 2000, 85: 108-117
148. Lin E., Calvano S. E., Lowry S. F.: Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000, 127: 117-126
149. Ogawa K., Hirai M., Katsube T. i wsp.: Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*, 2000, 127: 329
150. Iwagaki H., Morimoto Y., Kadera M., Tanaka N.: Surgical stress and CARS: involvement of T cell loss due to apoptosis. *Jap J Clin Path*, 2000, 48: 505.
151. Jakóbsiak M., Lasek W., Gołab J.: Natural mechanisms protecting against cancer. *Immunol Lett*, 2003, 90(2-3): 103-122
152. Black P. H.: Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*, 2002, 16: 622-653
153. Levy J. H., Tanaka K. A.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75: S715-S720
154. Cohen J.: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002, 420: 885-891
155. Calandra T., Echtenacher B., Roy D. i wsp.: Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med*, 2000, 6: 164-170
156. Vermes I., Beishuizen A.: The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001, 15: 495-511
157. Hammarqvist F., Wernerman J., Allison S. P., Korta T.: Uraz i posocznica. Odpowiedź neurohormonalna. w *Podstawy Żywienia Klinicznego* (red. Sobotka L.).

PZWL Warszawa, wyd. I, 2004: 113-117

158. Elenkov I. J., Chrousos G. P.: Stress hormones proinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 966: 290-303
159. Bishop G. A., Hostager B. S.: B lymphocyte activation by contact-mediated interactions with T lymphocytes. *Curr Opin Immunol*, 2001, 13(3): 278-285
160. Fabbri M., Smart C., Pardi R.: T lymphocytes. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35(7): 1004-1008
161. Osada J., Kamocki Z., Pietruczuk M. i wsp.: Ocena populacji i subpopulacji limfocytów krwi obwodowej u chorych na raka żołądka. *Pol Merk Lek*, 2006, XX, 115, 26: 26-31
162. Sobotka L. Soeters P. B., Korta T.: Odpowiedź metaboliczna na uraz i posocznicę. w: *Podstawy Żywienia Klinicznego* (red. Sobotka L.), PZWL Warszawa, wyd. I, 2004: 123-128
163. Gołąb J., Jakóbisiak M.: Cytokiny w Immunologia (red. Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W., Stokłosa T.), PWN Warszawa, 2008, 108-156
164. Gryglewski A., Szczepanik M., Majcher P., Kibil W.: Wpływ zabiegu operacyjnego na odporność. *Przegląd Lekarski*, 2005, 62/12, 1465-1467
165. Charalambos Gogos A., Drossou E., Bassaris H. P.: Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*, 2000, 181: 176
166. Kell M. R., Kavanaugh E. G., Goebel A. i wsp.: Injury primes the immune system for an enhanced and lethal T-cell response against bacterial superantigen. *Shock*, 1999, 12: 139-144
167. Lyons A., Goebel A., Mannick J. A., Lederer J.A.: Protective effects of early interleukin 10 antagonism on injury-induced immune dysfunction. *Arch Surg*, 1999, 134: 1317-1323
168. Brower V.: Researchers attemptig to define role of cytokines in cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, vol 97, no 16, August 17, 2005, 1175-1177
169. Dinarello Ch. A.: The paradox of pro-inflammatory cytokines in cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25: 307-313
170. Szmidt J. (red.): Wpływ urazu na ustrój. w: *Podstawy chirurgii. Medycyna Praktyczna*, 2003, 135-143
171. Bruera E., Sweeney C.: Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet Oncol* 2000,

1: 138-147

172. Słotwiński R., Słotwińska S. M.: Immunonutrition in surgical patients – if so, why should be used? *Postępy żywienia klinicznego* 2006 (2), tom I, 27-31
173. Mechanick J. I., Brett E. M.: Nutrition and the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005, 8: 33-39
174. Griffiths R. D.: Nutrition support in the critically ill septic patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003, 6: 203-210
175. Mańkowska D., Grzymisławski M.: Praktyczne aspekty żywienia pozajelitowego i dojelitowego. *Nowiny Lekarskie*, 2000, 69(6): 509-518
176. Heys D. S., Walker L. G., Smith J. i wsp.: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *An Surg*, 1999, 229: 467-477
177. Schmidt H., Martindale R.: The gastrointestinal tract in critical illness: nutritional implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003, 6: 587-591
178. Braunschweig C. L., Levy P., Sheean P. M., Wang X.: Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001, 74 (4): 534-542
179. Pacelli F., Bossola M., Papa V. i wsp.: Enteral vs parenteral nutrition after major abdominal surgery: an even match. *Arch Surg*, 2001, 136: 933-936
180. Weitzber D. J., Dlopper C., Terra R. M.: Access routes for nutritional therapy. *World J Surg*, 2000, 24: 1468-1476
181. Kurcz J. M.: Żywienie dojelitowe chorych na nowotwory złośliwe. *Medycyna Praktyczna – Chirurgia*, 2004, 3: 99
182. Schattner M.: Enteral nutritional support of the patient with cancer. Route and role. *Clin Gastroent*, 2003, 36: 297-303
183. Peter J. V., Moran J. L., Phillips-Hughes J.: A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005, 33 (1): 213-220
184. Szczygieł B.: Historia żywienia dojelitowego. w: *Żywienie pozajelitowe i dojelitowe w chirurgii* (red. Szczygieł B., Socha J.). PZWL, Warszawa 1994, 388-391
185. Szczygieł B.: Żywienie dojelitowe w okresie okołoperacyjnym. w: *Żywienie pozajelitowe i dojelitowe w chirurgii* (red. Szczygieł B., Socha J.). PZWL, Warszawa 1994, 447-452
186. Rose W. C.: Amino acid requirements of man. *Fed Proc*, 1949, 8: 546
187. Greensteina J. P. i wsp.: Quantitative nutritional studies with water-soluble chemically

- defined diets. *Anek Biochem Biophys*, 1957, 72: 396
188. Winitz M., Graff J. i wsp.: Evaluation of chemical diets as nutrition for man-in-space. *Nature*, 1965, 205: 741
 189. Holter A. R., Rosen H. M., Fischer J. F. E.: The effects of perioperative hyperalimentation on complications in patients with carcinoma and weight loss. *J Surg Res*, 1977, 23: 31-34
 190. Holter A. R., Rosen H. M., Fischer J. E.: The effects of hyperalimentation on major surgery in patients with malignant disease: a prospective study. *Acta Chir Scand Supp*, 1977, 466: 86-87
 191. Heatley R. V., Williams R. H. P., Lewis H. H.: Pre-operative intravenous feeding – a controlled trial. *Postgrad Med J*, 1979, 55: 541-545
 192. Simms J. M., Oliver E., Smith J. A. R.: A study of total parenteral nutrition (TPN) in major gastric and esophageal resection for neoplasia. *IPEN* 1980, 4: 422
 193. Muller J. M., Brenner U., Dienst C., Pichlmaier H.: Perioperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma. *The Lancet*, 1982, 9: 68-71
 194. Bozzetti F., Garazzi C., Miceli R., Rossi N.: Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *IPEN*, 2000, 24: 7-14
 195. Horvath R., Collignon P.: Controlling intravascular catheter infections. *Australian Prescriber*, 2003, 26: 42-43
 196. Arenaz-Marquez M. M., Anaya-Prado R., Barrea-Zapeda L. M., Gonzalez-Ojeda A.: Complications of intravenous feeding catheters. *Curr Opin Clin Nutr Metabolic Care*, 2001, 4: 207-210
 197. Schinabeck M. K., Ghannoum M. A.: Catheter-related infections – diagnosis, treatment and prevention. *Clinical Microbiology Newsletter*, 2003, 25: 113-117
 198. Kite P., Wilcox M. H.: Rozpoznanie odcewnikowego zakażenia krwi. *CHL Leczenie Żywieniowe*, 2001, zeszyt 11, tom IV, 3: 95-98
 199. Fearon K. C. H., Luff R.: The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proceedings of the Nutritional Society*, 2003, 62: 807-811
 200. Moore F. A., Feliciano D. V., Andrassy R. J. i wsp.: Early enteral feeding compared with parenteral, reduced postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Am Surg*, 1992, 216: 172-183
 201. Sarr M. G.: Appropriate use complications and advantages demonstrated in 500 consecutive needle catheter jejunostomies. *Br J Surg*, 1999, 86: 557-561

202. Hestin M. J., Latkomy L., Lenng D. i wsp.: A prospective randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg*, 1997, 226: 567-577
203. Walters J. M., Kirkpatrick S. M., Norris S. B. i wsp.: Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. *Ann Surg*, 1997, 226: 369-377
204. Schneider S., le Gall P., Girard-Pipan F. i wsp.: Total artificial nutrition is associated with major changes in the fecal flora. *Eur J Nutr*, 2000, 39: 248-255
205. Lewis S. J., Egger M., Sylvester P. A., Thomas S.: Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and metaanalysis of controlled trials. 2001, *BMI* 7316, 323: 773-776
206. Braga M., Gianotti L., Gentilini O. i wsp.: Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine-year experience. *Clin Nutr*, 2002, 21: 59-65
207. Neumayer L. A., Smout R. J., Horn H. G. S., Horn S. D.: Early and sufficient feeding reduces length of stay and charges in surgical patients. *Journal of Surgical Research*, 2001, 95(1): 73-77
208. Sakya S. S., Kaur N., Shrivastava U. K.: Enteral nutrition in surgical patients. *Surg Today*, 2002, 32: 672-678
209. Stroud M., Duncan H., Nightingale J.: Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003, 52, VII: vii1-vii12
210. Ljungqvist O., Dardai E., Allison S. P., i wsp.: Żywnienie w okresie okołoperacyjnym. w *Podstawy Żywienia Klinicznego* (red. Sobotka L.). PZWL, Warszawa, wyd. I, 2004: 296-302
211. Bozzetti F., Braga M., Gianotti C., Mariani L.: Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet*, 2001, 358: 1487-1492
212. Braga M., Gianotti L., Gentilini O. i wsp.: Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med*, 2001, 29: 242-248
213. Fearon K. C., Ljungqvist O., von Meyenfeldt M. i wsp.: Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr*, 2005, 24: 466-477
214. Moskovitz D. N., Yi K.: Does perioperative immunonutrition reduce postoperative complications in patients with gastrointestinal cancer undergoing operations?

Nutr Rev, 2004, 62(11): 443-447

215. Chuntrasakul C., Siltham S., Sarasombath S. i wsp.: Comparison of an immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *J Med Assoc Thai*, 2003, 86(6): 552-561
216. Garrel D., Patenaude J., Nedelec B. i wsp.: Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements. *Crit Care Med* 2003, 31(10): 2444-2449
217. Szczygieł B.: Wskazania do leczenia żywieniowego. *Farmacja Polska*, 1999, tom I, 16: 723-727
218. Wessner B., Strasser E. M., Spittler A., Roth E.: Effect of single and combined supply of glutamine, glycine, N-acetylstiene and R, S-alpha-lipoic acid on glutathione content of myelomonocytic cells. *Clin Nutr*, 2003, 22: 515-522
219. Zheng Y. M., Li F., Zhang M. M. i wsp.: Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*, 2006, 14, 12(46): 7537-7541
220. Ziegler T. R., Ogden L.G., Singleton K. D. i wsp.: Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2005, 31(8): 1079-1086
221. Wischmeyer P. E., Lynch J., Liedel J. i wsp.: Glutamine administration reduces Gram- negative bacteremia in severely burned patients. *Crit Care Med*, 2001; 29: 2075-2080
222. Gianotti L., Braga M., Gentilini O. i wsp.: Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas*, 2000, 21(4): 344-351
223. Gianotti L., Nespoli L., Sargenti M., Nespoli A.: Nutritional therapy in surgical patients: an update. *Minerva Anesthesiol*, 2003, 69(4): 275-280
224. Gore D. C., Wolfe R. R.: Glutamine supplementation fails to affect muscle protein kinetics in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2002, 26(6): 342-349
225. El-Malt M., Ceelen W., Boterberg T. i wsp.: Does the addition of glutamine to total parenteral nutrition have beneficial effect on the healing of colon anastomosis and bacterial translocation after preoperative radiotherapy? *American J Clin Oncol*, 2003, 26(3): E54-59
226. Kelly D., Wischmeyer P. E.: Role of L-glutamine in critical illness: new insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003, 6(2): 217-222

227. Novak F., Heyland D. K., Avenell A. i wsp.: Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*, 2002, 30(9): 2022-2029
228. Hall J. C., Dobb G., Hall J. i wsp.: A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med*, 2003, 29(10): 1710-1216
229. Ścisło L., Walewska E., Kłęk St., Kulig J. i wsp.: Znaczenie pozajelitowego żywienia immunostymulującego u chorych po rozległych zabiegach operacyjnych. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, Lublin – Polonia* 2007, vol LXII, suppl. XVIII, N7/715, 191-196
230. Garcia-de-Lorenzo A., Zarazorga A., Garcia-Luna P. P. i wsp.: Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. *Nutrition*, 2003, 19: 805-811
231. Szczygieł B.: Nowe substraty w leczeniu żywieniowym. *Farmacja Polska*, 1999, nr 16, tom LV, 727-730
232. Efron D., Barbul A.: Role of arginine in immunonutrition. *J Gastroenterol*, 2000, 35(12): 20-23
233. Heyland D. K., Novak F., Drover J. W. i wsp.: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systemic review of evidens. *JAMA*, 2001, 286: 944
234. Feihl F., Waebber B., Liaudet L.: Is nitric oxide overproduction the target of choice for the management of septic shock? *Pharmacol Ther*, 2001, 91: 179-213
235. Daly J. M., Reynolds J., Thorn A. i wsp.: Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patients. *Ann Surg*, 1988, 208: 512
236. Braga M., Gianotti L., Vignali A. i wsp.: Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med*, 1998, 26: 24
237. Senkal M., Zumbel V., Bauer K. H. i wsp.: Outcome and costeffectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal surgery. *Archives of Surgery*, 1999, 134: 1309
238. Huang Y., Shao X. M., Neu J.: Immunonutrients and neonates. *Eur J Pediatr*, 2003, 162: 122-128
239. Amin H. J., Zamora S. A., McMillan D. D. i wsp.: Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr*, 2002, 140: 425-431
240. Grimble R. F.: Immunonutrition. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2005, 21: 216-222
241. Wild G. E., Drozdowski L., Tartaglia C. i wsp.: Nutritional modulation of the

- inflammatory response in inflammatory bowel disease from the molecular to the integrative to the clinical. *World J Gastroenterol*, 2007, 7, 13(1): 1-7
242. Foitzik T., Eibl G., Schneider P. i wsp.: Omega-3 fatty acid supplementation increases anti-inflammatory cytokines and attenuates systemic disease sequelae in experimental pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2002, 26(6): 351-356
 243. Koch T., Heller A.R.: Outcome effects of Parenteral Nutrition with n-3 Fatty Acids – A Multicenter Observations in 661 Patients. *Aktuel Ernaehr Med*, 2005, 30, 15-22
 244. Braga M. i wsp.: Immunonutrition in gastric cancer surgical patients. *Nutrition*, nr 11/12, 1998, U14: 831-835
 245. Braga M., Gianotti L., Giovanni R. i wsp.: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. *Arch Surg*, 1999, 4, 428
 246. Jolliet P., Pichard C.: Immunonutrition in the critically ill. *Intensive Care Med*, 1999, 25, 613
 247. Braga M., Gianotti L., Vingali A. Di Carlo V.: Perioperative oral arginine and omega-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery*, 2002, 132: 805-814
 248. Weimann A., Bastian L., Bischoff W. E. i wsp.: Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition*, 1998, 14(314): 165-172
 249. Gianotti L. i wsp.: Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg*, 1997, 132: 1222
 250. Haji S.: Preoperative immunonutrition improves the immunologic host response and clinical outcome after major abdominal operations. *Clin Nutr*, 2004, 23: 944
 251. Heslin M. J., Lankamy L., Leung D. i wsp.: A prospective randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg*, 1997, 226: 567-577
 252. Standen J., Bihari D.: Immunonutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2000, 3: 149-157
 253. Montejo J. C., Zarazaga A., Lopez-Martinez J. i wsp.: Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr*, 2003, 22: 221-233
 254. Heyland D. K., Drover J.: Does immunonutrition make an impact? It depends on the

- analysis. Crit Care Med, 2000, 28: 906-907
255. Heyland D. K., Novak F.: Immunonutrition in the critically ill patients – more harm than good? J Parenter Enteral Nutr, 2001, 25(2): 551-555
 256. Atkinson S., Sieffert E., Bihari D.: Hospital Intensive Care Group: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Crit Care Med, 1998, 26: 1164-1172
 257. McCoven K. C., Bistrian B. R.: Immunonutrition: problematic or problem solving? Am J Clin Nutr, 2003, 77: 764-770
 258. Heyland D. K., Samis A.: Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? Intensive Care Med, 2003, 29: 669-671
 259. Bertolini G., Lapiechino G., Radrizzani D. i wsp.: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. Intensive Care Med, 2003, 29: 834-840
 260. Krishan J. A., Parce P. B., Martinez A. i wsp.: Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. Chest, 2003, 124: 297-305
 261. Paoloni-Giacobino A., Grimble R., Pichard C.: Genomic interactions with disease and nutrition. Clin Nutr, 2003, 22: 507-514
 262. Kornman K. S., Martha P. M., Duff G. W.: Genetic variations and inflammation: a practical nutrigenomics opportunity. Nutrition, 2004, 20: 44-49
 263. Pertkiewicz M. i wsp.: Ocena kliniczna roztworu aminokwasów. Pol. Merk. Lek., 1999, 7(41): 211
 264. Słotwiński R., Pertkiewicz M., Lech G., Szczygieł B.: Wpływ żywienia pozajelitowego wzbogaconego glutaminą na wybrane wskaźniki odporności komórkowej u niedożywionych chorych chirurgicznych z masywnym zakażeniem. Pol. Merk. Lek., 2000, 8(48): 373
 265. Turczynowski W., Szczepanik A., Kłęk A.: Leczenie żywieniowe a układ odpornościowy. Przegląd Lekarski, 2000, 57/1: 36-40
 266. Słotwiński R., Słodkowski M., Pertkiewicz M. i wsp.: Dynamika zmian stężenia interleukin 6 i 8 u chorych po zabiegach chirurgicznych leczonych całkowitym żywieniem pozajelitowym. Pol. Merk. Lek. 2002, XII, 67: 45
 267. Szczygieł B.: Żywienie wspomagające odporność. Interwencja żywieniowa w chorobach układu pokarmowego. Gastroenterologia Polska, 1997, 4(5): 501-515
 268. Chen D. W., Fei Z. W., Zhang Y. C. i wsp.: Role of enteral immunonutrition

- in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. *Asian Journal of Surgery*, 2005, 28(2): 121-124
269. Farreras N., Artigas V., Cardona D., Rius X.: Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clinical Nutrition*, 2005, 24: 55-65
270. Powell-Tuck J., Nassy E. M.: A comparison of mid upper circumference body mass index and weight loss as indices of undernutrition in acutely hospitalized patients. *Clinical Nutrition*, 2003, 22(3): 307-312
271. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Vidal P. M., Camilo M. E.: Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clinical Oncology*, 2003, 15: 443-450
272. Mourao F., Amado D., Ravasco P., Margues P.: Nutritional risk and status assessment in surgical patients: challenge admits plenty. *Nutr Hosp*, 2004, 19(2): 83-88
273. Rey-Ferro M., Castano R., Orozco O. i wsp.: Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition*, 1997, 13, 10
274. Słotwiński R., Szczygiał B., Szawłowski A. i wsp.: Dynamika zmian stężenia interleukiny 6 oraz inhibitorów cytokin (Il-1ra i sTNFRI) u chorych operowanych z powodu raka przełyku leczonych żywieniem przed- i pooperacyjnym. *Onkol. Pol.*, 2004, 7(4): 169-176
275. Komorowski A., Łobaziewicz W., Kołodziejcki L. i wsp.: Wczesne powikłania i zgony po wycięciu przełyku oraz bliższym lub całkowitym wycięciu żołądka u chorych leczonych bez zastosowania całkowitego żywienia pozajelitowego. *Wiadomości Lekarskie* 2003, LVI: 3-4
276. Santos N. S. J., Draibe S. A., Kamimura M. A. i wsp.: Is serum albumin a marker of nutritional in hemodialysis patients without evidence of inflammation? *Artificial Organs*, 2003, 27(8): 681-686
277. Ścisło L., Walewska E., Kłęk S. i wsp.: Analiza klinicznej wartości standardowo oznaczonych parametrów stanu odżywienia u chorych leczonych z powodu raka żołądka. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska Medicina*, Lublin 2004, LIX, N5: 227-232
278. Murphy P. M., Blackshaw G. R. J. C., Paris H. J. i wsp.: Prospective evaluation of nutritional status related to body mass indices and outcomes after modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Clinical Nutrition*, 2004, 23: 477-483
279. Jarosz M., Dzieniszewski J., Bochenek A. i wsp.: Stan odżywienia a ryzyko

- szpitalnego zapalenia płuc. *Leczenie Żywniowe i Metaboliczne*, 2005, 1(1): 23-27
280. Prokopowicz J., Orłowski T., Molatta-Szostek I.: Ocena odżywienia chorych przyjmowanych do Kliniki Chirurgii Piersiowej. Badanie wieloośrodkowe Eur OOPS. VI Zjazd i XVIII Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTŻPiD Jachranka 2004, 24
 281. Borie F. i wsp.: Prognostic factors for early gastric cancer in France: Cox regression analysis of 332 cases. *World J Surg*, 2004, 28: 686-691
 282. Inoue K. i wsp.: Trends in long-term survival following surgery for gastric cancer. A single institution experience. *Oncol Rep*, 2004, 11: 459-464
 283. Popiela T., Kulig J., Kołodziejczyk P.: The relationship between improved prognosis in gastric cancer patients in the last 25 years and changing methods of surgical and combined treatment. *Przegląd Lekarski*, 2000, 57(5): 9-13
 284. Popiela T., Kulig J., Kołodziejczyk P., Sierżęga P.: Changing patterns of gastric carcinoma over the past two decades in a single institution. *Scand J Gastroenterol* 2002, 5: 561-567
 285. Yasuda K., Shiraishi N., Adachi Y. i wsp.: Risk factors for complications following resection of large gastric cancer. *British J of Surgery*, 2001, 88: 873-877
 286. Głuszek S., Kot M.: Risk factor of postoperative complications after curative surgery in gastric cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 2004, 54(3): 238-248
 287. Beale R. J., Bryg D. J., Bihari D. J.: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med*, 1999, 27: 2799-2805
 288. Yaguchi Y., Fukatsu K., Ueno C. i wsp.: Preoperative administration of immune-enhancing diet does not modulate adhesion molecule expressions on circulating leukocytes. *Clin Nutr*, 2004, 23: 939
 289. Donati A., Battisti D., Recchioni A. i wsp.: Predictive value of interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and gastric intramucosal pH (pH-i) in major abdominal surgery. *Int Care Med*, 1998, 24: 329-335
 290. Rowlands T. E., Homer-Vanniasinkam S. H.: Pro- and anti-inflammatory cytokine release in open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*, 2001, 88: 1335-1340
 291. Lech G., Słotwiński R., Krasnodębski I. W.: Ocena stężenia IL-6 we krwi obwodowej jako wczesny wskaźnik rokowniczy ciężkich powikłań septycznych u chorych po rozległych operacjach onkologicznych. *Polski Przegląd Chirurgicalny*, 2005, 77(8): 817-830

292. Słotwiński R.: Żywnienie wspomagające odporność. Materiały III Zjazdu i XV Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej PTŻPiD, Jachranka 2001, 199-203
293. Napolitano L. M., Faist E., Wichmann M. W. i wsp.: Immune dysfunction in trauma. *Surg Clin N Am*, 1999, 79: 1385-1416
294. Słotwiński R., Słodkowski M., Pertkiewicz M. i wsp.: Przeciwwzapalna reakcja układu odpornościowego na uraz operacyjny u chorych leczonych żywieniem poza- i dojelitowym. Materiały III Zjazdu i XV Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej PTŻPiD, Jachranka 2001, 204-209
295. Kłęk S., Szczepanik A., Siedlar M., Popiela T.: Wpływ niedożywienia na odpowiedź układu odpornościowego na uraz operacyjny. Materiały III Zjazdu i XV Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej PTŻPiD, Jachranka 2001, 172-177
296. Gogos Ch. A., Drosou E., Bassaris H. P., Skoutelis A.: Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *The Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181(1): 176
297. Van Dissel J. T., van Langevelde P., Westendorp R. G. L., Kwappenberg K., Frolich M.: Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*, 1998, 351: 950-953
298. Paśnik J., Arendarczyk J., Cywińska-Bernas A. i wsp.: Zaburzenia równowagi cytokin zapalnych i przeciwzapalnych u dzieci z wrodzoną wadą serca w trakcie zabiegu kardiochirurgicznego. *Kardiochir. Torakochir. Pol.*, 2004, 1(4): 185-192
299. Kawabata T., Ichikura T., Majima T.: Preoperative serum interleukin-18 level as a postoperative prognostic marker in patients with gastric carcinoma. *American Cancer Society*, 2001, 2050-2055
300. Simons J. P. i wsp.: Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systematic inflammation, acute phase response, resting energy expenditure and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci Colch*, 1999, 97(2): 215-223
301. Shibata M., Takekawa M.: Increased serum concentration of circulating soluble receptor for interleukin-1 and its effects as a prognostic indicator in cachectic patients with gastric and colorectal cancer. *Oncology*, 1999, 56(1): 54-58
302. Jarosz J.: Wyniszczenie nowotworowe. *Medipress Medycyna Paliatywna*, 2002, 1: 3-8

303. Szczepanik A. M., Ścisło L., Popiela T. i wsp.: The influence of enteral immunonutrition on the cytokine production by the monocytes of gastric cancer patients – preliminary results. Journal of the Brazilian Medical Association 7th International Gastric Cancer Congress, May 9-12, 2007, Sao Paulo, Brazil, OR-10-057, 48
304. Heagy W., Nieman K., Hansen C. i wsp.: Lower levels of whole blood LPS-stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical ICU patients. Surg Infect (Larchmt), 2003, 4(2): 171-180
305. Kawasaki T., Ogata M., Kawasaki C. i wsp.: Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. British Journal of Anaesthesia, 2007, 98(2): 196-203
306. Hennemann B., Kreutz M., Rehm A., Andreesen R.: Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor treatment on phenotype, cytokine release and cytotoxicity of circulating blood monocytes and monocyte-derived macrophages. British Journal of Haematology, 1998, 102: 1197-1203
307. Kallio R., Surcel H.-M., Syrjala H.: Peripheral mononuclear cell IL-10 and IL-12 production is not impaired in patients with advanced cancer and severe infection. Cytokine, 2002, 20: 210-214

11. Aneks

Tabela 1. Stężenia IL-6 w surowicy badanych osób.

IL - 6 w surowicy [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	15 (66)	9 (34)	22 (90)	$p^s=0,948$
[min - max]	0-522	0-181	0-522	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=]	[n=]	
[średnia (SD)]	111 (286)	85 (138)	143 (397)	$p^s=0,729$
[min - max]	0-2588	0-833	0-2588	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	96 (261)	75 (147)	121 (353)	$p^s=0,980$
[min - max]	-181 do 2276	-181 do 833	-82 do 2276	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	40 (119)	26 (52)	58 (166)	$p^s=0,981$
[min - max]	0-957	0-236	0-957	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	25 (112)	16 (52)	36 (157)	$p^s=0,859$
[min - max]	-522 do 645	-158 do 236	-522 do 645	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=92]	[n=49]	[n=43]	
[średnia (SD)]	133 (883)	25 (80)	257 (1285)	$p^s=0,723$
[min - max]	0-8369	0-470	0-8369	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	117 (886)	14 (87)	234 (1290)	$p^s=0,814$
[min - max]	-522 do 8369	-165 do 470	-522 do 8369	

p^s - test Manna-Whitneya.

Tabela 2. Stężenia IL-6 po stymulacji PHA badanych osób.

IL - 6 w PHA [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	4309 (3040)	3977 (2611)	4686 (3470)	$p^{\$}=0,600$
[min - max]	0-11462	0-9651	0-11462	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	5563 (4096)	5264 (4447)	5902 (3704)	$p^{\$}=0,226$
[min - max]	0-25925	0-25925	0-11702	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	1254 (3892)	1287 (4170)	1216 (3622)	$p^{\$}=0,840$
[min - max]	-8624 do 20807	-5262 do 20807	-8624 do 10528	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	4793 (2965)	4828 (2951)	4752 (3030)	$p^{\dagger}=0,460$
[min - max]	0-10979	0-10979	0-10710	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	484 (2881)	851 (2798)	67 (2964)	$p^{\$}=0,162$
[min - max]	-7396 do 8401	-6526 do 7740	-7396 do 8401	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=59]	[n=30]	[n=29]	
[średnia (SD)]	5352 (3501)	5343 (3582)	5361 (3479)	$p^{\$}=0,762$
[min - max]	0-17780	0-17780	0-12966	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	968 (2964)	1406 (2323)	516 (3492)	$p^{\dagger\dagger}=0,141$
[min - max]	-5963 do 8129	-2322 do 8129	-5963 do 6568	

$p^{\$}$ - test Manna-Whitneya,

$p^{\dagger}$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji,

$p^{\dagger\dagger}$ - test t-studenta dla niejednorodnych wariancji.

Tabela 3. Stężenia IL-6 po stymulacji LPS badanych osób.

IL - 6 LPS [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
przed zabiegiem operacyjnym [średnia (SD)] [min - max]	[n=64] 6460 (3448) 54-18405	[n=34] 6091 (3210) 884-18405	[n=] 6878 (3709) 54-15289	 $p^s=0,221$
w 1 dobie po zabiegu operacyjnym [średnia (SD)] [min - max]	[n=64] 6961 (6000) 0-44800	[n=34] 6692 (7272) 0-44800	[n=30] 7266 (4223) 0-16109	 $p^s=0,164$
zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem [średnia (SD)] [min - max]	 501 (6037) -13243 do 39617	 601 (7642) -13243 do 39617	 388 (3563) -7208 do 9625	 $p^s=0,757$
w 3 dobie po zabiegu operacyjnym [średnia (SD)] [min - max]	[n=64] 6490 (4739)) 0-34700	[n=34] 6393 (5763) 0-34700	[n=30] 6600 (3310) 884-12727	 $p^s=0,435$
zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem [średnia (SD)] [min - max]	 30 (5022) -14129 do 29517	 302 (6177) -14129 do 29517	 -278 (3345) -7097 do 9483	 $p^s=0,619$
w 7 dobie po zabiegu operacyjnym [średnia (SD)] [min - max]	[n=59] 6031 (2898) 0-12077	[n=30] 5870 (2796) 122-12077	[n=29] 6198 (3040) 0-11724	 $p^\dagger=0,334$
zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem [średnia (SD)] [min - max]	 -388 (3358) -13588 do 6732	 -66 (3471) -13588 do 6732	 -721 (3262) -10646 do 4474	 $p^s=0,347$

p^s - test Manna-Whitneya,

$p^\dagger$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji,

$p^{\dagger\dagger}$ - test t-studenta dla niejednorodnych wariancji.

Tabela 4. Stężenia IL-10 w surowicy badanych osób.

IL - 10 w surowicy [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	4,6 (28,4)	7,4 (38,1)	1,3 (4,7)	$p^s=0,553$
[min - max]	0-237,6	0-237,6	0-23,9	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	5,9 (20,4)	2,2 (10,0)	10,3 (27,8)	$p^s=0,001$
[min - max]	0-144,3	0-56,9	0-144,3	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	1,3 (35,4)	-5,1 (39,8)	9,0 (27,8)	$p^s=0,007$
[min - max]	-237,6 do 144,3	-237,6 do 56,9	-7,6 do 144,3	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	8,1 (33,9)	3,6 (18,0)	13,4 (46,1)	$p^s=0,005$
[min - max]	0-294,3	0-106,4	0-294,3	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	3,5 (44,7)	-3,8 (42,8)	12,1 (45,9)	$p^s=0,005$
[min - max]	-237,6 do 294,3	-237,6 do 106,4	-23,9 do 294,3	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=92]	[n=49]	[n=43]	
[średnia (SD)]	17,6 (67,4)	18,4 (76,4)	16,7 (56,5)	$p^s=0,130$
[min - max]	0-491,9	0-491,9	0-320,7	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	12,7 (54,9)	10,3 (53,5)	15,3 (56,9)	$p^s=0,429$
[min - max]	-152,8 do 320,7	-152,8 do 254,3	-19,5 do 320,7	

 p^s - test Manna-Whitneya.

Tabela 5. Stężenia IL-10 po stymulacji PHA badanych osób.

IL - 10 w PHA [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	666 (1006)	885 (1236)	418 (584)	$p^s=0,197$
[min - max]	0-5361	0-5361	0-2080	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	408 (776)	501 (1001)	302 (383)	$p^s=0,520$
[min - max]	0-4201	0-4201	0-1519	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	-259 (1133)	-385 (1475)	-116 (524)	$p^s=0,174$
[min - max]	-5361 do 3731	-5361 do 3731	-1406 do 1108	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	404 (698)	477 (759)	320 (624)	$p^s=0,737$
[min - max]	0-2670	0-2670	0-2630	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	-263 (1157)	-408 (1421)	-99 (746)	$p^s=0,415$
[min - max]	-5361 do 2630	-5361 do 2315	-2080 do 2630	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=59]	[n=30]	[n=29]	
[średnia (SD)]	676 (1197)	665 (1066)	688 (1338)	$p^s=0,750$
[min - max]	0-6211	0-4201	0-6211	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	-28 (1500)	-301 (1628)	255 (1324)	$p^s=0,309$
[min - max]	-4894 do 4620	-4894 do 3780	-2080 do 4620	

p^s - test Manna-Whitneya.

Tabela 6. Stężenia IL-10 po stymulacji LPS badanych osób.

IL - 10 w LPS [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)] [min - max]	1571 (1721) 0-10037	1644 (2079) 0-10037	1489 (1225) 0-6253	p ^{\$} =0,374
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)] [min - max]	997 (1516) 0-9037	1144 (1983) 0-9037	829 (682) 0-2156	p ^{\$} =0,380
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)] [min - max]	-575 (1942) -10037 do 1397	-500 (2454) -10037 do 4959	-659 (1152) -4620 do 1397	p ^{\$} =0,307
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)] [min - max]	1183 (1124) 0-4405	1309 (11181) 0-4405	1039 (1132) 0-4090	p ^{\$} =0,203
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)] [min - max]	-388 (1696) -9228 do 4090	-334 (2023) -9228 do 2945	-449 (1259) -3287 do 4090	p ^{\$} =0,201
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=59]	[n=30]	[n=29]	
[średnia (SD)] [min - max]	1687 (1700) 0-7673	1736 (1781) 0-6677	1637 (1642) 0-7673	p ^{\$} =0,976
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)] [min - max]	75 (1998) -6281 do 7673	-24 (2248) -6281 do 6083	176 (1735) -1950 do 7673	p ^{\$} =0,964

p^{\$} - test Manna-Whitneya.

Tabela 7. Stężenia IL-12 w surowicy badanych osób.

IL - 12 surowica [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	17 (44)	12 (23)	23 (60)	$p^s=0,996$
[min - max]	0-313	0-88	0-313	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	27 (57)	22 (39)	32 (73)	$p^s=0,160$
[min - max]	0-338	0-163	0-338	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	9,9 (37)	10,2 (36)	9,6 (38)	$p^s=0,527$
[min - max]	-92 do 154	-59 do 136	-92 do 154	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	23 (50)	20 (42)	26 (58)	$p^s=0,425$
[min - max]	0-227	0-199	0-227	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	5,8 (48)	8,1 (35)	3,1 (60)	$p^s=0,342$
[min - max]	-204 do 227	-69 do 113	-204 do 227	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=92]	[n=49]	[n=43]	
[średnia (SD)]	297 (2588)	526 (3546)	36 (87)	$p^s=0,895$
[min - max]	0-24838	0-24838	0-445	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	279 (2585)	513 (3542)	13 (96)	$p^s=0,769$
[min - max]	-313 do 24797	-69 do 24797	-313 do 445	

 p^s - test Manna-Whitneya.

Tabela 8. Stężenia IL-12 po stymulacji PHA badanych osób.

IL - 12 w PHA [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	144 (373)	78 (233)	219 (479)	$p^s=0,107$
[min - max]	0-2313	0-1166	0-2313	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	148 (341)	137 (317)	161 (372)	$p^s=0,481$
[min - max]	0-1764	0-1541	0-1764	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	4 (395)	59 (307)	-57 (474)	$p^s=0,575$
[min - max]	-1886 do 926	-1038 do 846	-1886 do 926	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	81 (248)	39 (93)	127 (346)	$p^s=0,578$
[min - max]	0-1421	0-412	0-1421	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	-63 (415)	-39 (222)	-91 (563)	$p^s=0,554$
[min - max]	-2313 do 1421	-1166 do 240	-2313 do 1421	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=59]	[n=30]	[n=29]	
[średnia (SD)]	125 (396)	76 (231)	175 (514)	$p^s=0,324$
[min - max]	0-2656	0-1216	0-2656	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	-26 (562)	-2 (318)	-51 (741)	$p^s=0,220$
[min - max]	-2313 do 2656	-890 do 1216	-2313 do 2656	

p^s - test Manna-Whitneya

Tabela 9. Stężenia IL-12 po stymulacji LPS badanych osób.

IL - 12 w LPS [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=64] 215 (417) 0-2416	[n=34] 118 (160) 0-541	[n=30] 325 (571) 0-2416	$p^s=0,691$
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=64] 163 (324) 0-1654	[n=34] 169 (310) 0-1118	[n=30] 156 (345) 0-1654	$p^s=0,892$
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i> [średnia (SD)] [min - max]	-52 (483) -2297 do 1040	51 (346) -541 do 990	-169 (587) -2297 do 1040	$p^s=0,214$
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=64] 708 (4307) 0-34455	[n=34] 171 (489) 0-2206	[n=30] 1318 (6269) 0-34455	$p^s=0,752$
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i> [średnia (SD)] [min - max]	493 (4343) -2416 do 34455	52 (481) -508 do 2206	993 (6343) -2416 do 34455	$p^s=0,567$
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i> [średnia (SD)] [min - max]	[n=59] 209 (505) 0-3033	[n=30] 123 (334) 0-1790	[n=29] 297 (630) 0-3033	$p^s=0,022$
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i> [średnia (SD)] [min - max]	-20 (595) -2195 do 2092	-1 (306) -541 do 1367	-39 (798) -2195 do 2092	$p^s=0,583$

p^s - test Manna-Whitneya.

Tabela 10. Stężenia IL-18 badanych osób w surowicy.

IL - 18 w surowicy [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	334 (223)	322 (223)	348 (225)	$p^s=0,581$
[min - max]	0-1286	0-1286	0-1013	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	337 (211)	358 (226)	311 (191)	$p^s=0,307$
[min - max]	0-1094	53-1094	0-803	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	3 (169)	36 (190)	-37 (130)	$p^s=0,062$
[min - max]	-327 do 735	-276 do 735	-327 do 212	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	347 (213)	354 (217)	338 (211)	$p^s=0,555$
[min - max]	0-1137	0-1137	0-867	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	14 (163)	33 (178)	-9 (141)	$p^\dagger=0,099$
[min - max]	-310 do 528	-310 do 528	-301 do 373	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=92]	[n=49]	[n=43]	
[średnia (SD)]	416 (288)	412 (231)	421 (346)	$p^s=0,383$
[min - max]	10-2050	10-1064	131-2050	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	80 (266)	92 (227)	66 (307)	$p^s=0,142$
[min - max]	-635 do 1723	-635 - 683	-455 do 1723	

p^s - test Manna-Whitneya,

$p^\dagger$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji.

Tabela 11. Stężenia IL-18 po stymulacji PHA badanych osób.

IL - 18 w PHA [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	65 (54)	76 (62)	52 (41)	$p^s=0,135$
[min - max]	3-224	9-224	3-149	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	89 (94)	101 (105)	76 (79)	$p^s=0,480$
[min - max]	0-413	0-413	7-312	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	24,5 (85)	24,7 (97)	24,4 (70)	$p^s=0,767$
[min - max]	-159 do 241	-159 do 233	-103 do 241	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	84 (84)	75 (58)	95 (105)	$p^s=0,898$
[min - max]	0-398	0-223	0-398	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	19 (92)	-1 (76)	42 (104)	$p^s=0,190$
[min - max]	-159 do 395	-159 do 185	-147 do 395	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=59]	[n=30]	[n=29]	
[średnia (SD)]	84 (72)	95 (86)	73 (52)	$p^s=0,510$
[min - max]	7-308	7-308	12-221	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	17 (64)	15 (69)	19 (59)	$p^\dagger=0,395$
[min - max]	-129 do 188	-129 do 188	-86 do 143	

p^s - test Manna-Whitneya,

$p^\dagger$ - test t-studenta dla jednorodnych wariancji.

Tabela 12. Stężenia IL-18 po stymulacji LPS badanych osób.

IL - 18 w LPS [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	100 (78)	114 (99)	84 (38)	$p^s=0,783$
[min - max]	12-455	12-455	20-152	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	113 (95)	141 (110)	82 (64)	$p^s=0,010$
[min - max]	10-529	15-529	10-263	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	13 (94)	28 (112)	-3 (67)	$p^s=0,060$
[min - max]	-238 do 254	-238 do 254	-88 do 174	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	118 (75)	109 (65)	129 (85)	$p^s=0,451$
[min - max]	0-377	0-220	27-377	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	19 (103)	-4 (109)	44 (90)	$p^s=0,106$
[min - max]	-309 do 275	-309 do 196	-84 do 275	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=59]	[n=30]	[n=29]	
[średnia (SD)]	123 (101)	127 (103)	120 (100)	$p^s=0,832$
[min - max]	9-495	9-482	17-495	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	20 (106)	7 (100)	34 (111)	$p^s=0,617$
[min - max]	-213 do 463	-213 do 280	-96 do 463	

p^s - test Manna-Whitneya.

Tabela 13. Stężenia TNF- α w surowicy badanych osób.

TNF-α w surowicy [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	31 (174)	42 (224)	18 (83)	$p^S=0,196$
[min - max]	0-1629	0-1629	0-524	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	39 (177)	32 (181)	48 (173)	$p^S=0,672$
[min - max]	0-1330	0-1330	0-819	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	8 (91)	-11 (62)	30 (113)	$p^S=0,088$
[min - max]	-298 do 638	-298 do 108	-90 do 638	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=54]	[n=45]	
[średnia (SD)]	37 (180)	39 (199)	35 (157)	$p^S=0,554$
[min - max]	0-1422	0-1422	0-960	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	6 (120)	-3 (75)	17 (158)	$p^S=0,504$
[min - max]	-524 do 779	-207 do 355	-524 do 779	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=92]	[n=49]	[n=43]	
[średnia (SD)]	41 (190)	37 (228)	45 (136)	$p^S=0,212$
[min - max]	0-1597	0-1597	0-652	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	7 (88)	-10 (46)	26 (117)	$p^S=0,024$
[min - max]	-205 do 541	-205 do 132	-202 do 541	

p^S - test Manna-Whitneya.

Tabela 14. Stężenia TNF- α po stymulacji PHA badanych osób.

TNF-α w PHA [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	844 (1221)	1120 (1507)	532 (682)	$p^s=0,173$
[min - max]	0-5559	0-5559	0-2703	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	1265 (1872)	1508 (1953)	990 (1768)	$p^s=0,865$
[min - max]	0-9013	0-6800	0-9013	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	421 (1575)	388 (1705)	459 (1441)	$p^s=0,676$
[min - max]	-3656 do 6310	-3656 do 5598	-1386 do 6310	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	820 (1317)	1035 (1502)	577 (1040)	$p^s=0,786$
[min - max]	0-5108	0-5108	0-4502	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	-24 (984)	-85 (1082)	45 (873)	$p^s=0,637$
[min - max]	-3656 do 3634	-3656 do 2787	-1062 do 3634	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=59]	[n=30]	[n=29]	
[średnia (SD)]	2356 (10311)	3668 (14326)	998 (1972)	$p^s=0,866$
[min - max]	0-77772	0-77772	0-9112	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	1482 (9598)	2482 (13392)	447 (1702)	$p^s=0,268$
[min - max]	-3479 do 72213	-3479 do 72213	-1478 do 6409	

p^s - test Manna-Whitneya.

Tabela 15. Stężenia TNF- α po stymulacji LPS badanych osób.

TNF-α w LPS [pg/ml]	Ogółem	Standard	Immuno modulacja	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	1057 (1522)	1326 (1792)	752 (1095)	$p^s=0,618$
[min - max]	0-6357	0-6357	0-4639	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	1147 (1644)	1484 (1826)	765 (1339)	$p^s=0,106$
[min - max]	0-7223	0-7223	0-6117	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	90 (1291)	158 (1488)	13 (1042)	$p^s=0,798$
[min - max]	-3692 do 3657	-3692 do 3657	-3565 do 2626	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=64]	[n=34]	[n=30]	
[średnia (SD)]	1055 (1576)	1399 (1797)	665 (1193)	$p^s=0,050$
[min - max]	0-9112	0-9112	0-5496	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	-2 (1466)	74 (1825)	-87 (929)	$p^s=0,567$
[min - max]	-5107 do 5547	-5107 do 5547	-2886 (2499)	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=59]	[n=30]	[n=29]	
[średnia (SD)]	1056 (2006)	1295 (2058)	809 (1954)	$p^s=0,606$
[min - max]	0-10532	0-9455	0-10532	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	-63 (1501)	-157 (1609)	34 (1402)	$p^s=0,710$
[min - max]	-4615 do 5893	-4615 do 3097	-3565 do 5893	

p^s - test Manna-Whitneya.

Tabela 16. Stężenia IL - 6 w surowicy a występowanie powikłań u badanych pacjentów.

IL - 6 w surowicy [pg/ml]	Ogółem	Bez powikłań	Z powikłaniami	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	15 (66)	9 (62)	30 (73)	$p^s=0,001$
[min - max]	0 - 522	0 - 522	0 - 312	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	111 (286)	70 (109)	217 (501)	$p^s=0,131$
[min - max]	0 - 2588	0 - 563	0 - 2588	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	96 (261)	61 (101)	187 (458)	$p^s=0,381$
[min - max]	-181 do 2276	-82 do 563	-181 do 2276	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	40 (119)	22 (62)	86 (195)	$p^s=0,037$
[min - max]	0 - 957	0 - 319	0 - 957	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	25 (112)	13 (90)	56 (154)	$p^s=0,765$
[min - max]	-522 do 645	-522 do 319	-158 do 645	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=92]	[n=65]	[n=27]	
[średnia (SD)]	133 (883)	162 (1048)	63 (140)	$p^s=0,009$
[min - max]	0 - 8369	0 - 8369	0 - 528	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	117 (886)	153 (1051)	32 (125)	$p^s=0,976$
[min - max]	-522 do 8369	-522 do 8369	-165 do 470	

p^s -test Manna-Whitneya

Tabela 17. Stężenia IL - 10 w surowicy a występowanie powikłań u badanych pacjentów.

IL - 10 w surowicy [pg/ml]	Ogółem	Bez powikłań	Z powikłaniami	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	4,6 (28,4)	6,4 (33,4)	0 (0)	$p^s=0,087$
[min - max]	0 - 237,6	0 - 237,6	---	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	5,9 (20,4)	5,7 (19,7)	6,5 (22,7)	$p^s=0,799$
[min - max]	0 - 144,3	0 - 144,3	0 - 116,5	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	1,3 (35,4)	-0,8 (39,3)	6,5 (22,7)	$p^s=0,321$
[min - max]	-237,6 do 144,3	-237,6 do 144,3	0 - 116,5	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	8,1 (33,9)	5,0 (16,2)	15,7 (58,4)	$p^s=0,970$
[min - max]	0 - 294,3	0 - 80,0	0 - 294,3	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	3,5 (44,7)	-1,4 (37,4)	15,7 (58,4)	$p^s=0,595$
[min - max]	-237,6 do 294,3	-237,6 do 80,0	0 - 294,3	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=92]	[n=65]	[n=27]	
[średnia (SD)]	17,6 (67,4)	15,6 (73,2)	22,5 (52,0)	$p^s=0,100$
[min - max]	0 - 491,9	0 - 491,9	0 - 185,3	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	12,7 (54,9)	8,6 (55,9)	22,5 (52,0)	$p^s=0,025$
[min - max]	-152,8 do 320,7	-152,8 do 320,7	0 - 185,3	

p^s -test Manna-Whitneya

Tabela 18. Stężenia IL - 12 w surowicy a występowanie powikłań u badanych pacjentów.

IL - 12 w surowicy [pg/ml]	Ogółem	Bez powikłań	Z powikłaniami	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	17 (44)	19 (49)	11 (27)	$p^s=0,677$
[min - max]	0 - 313	0 - 313	0 - 88	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	27 (57)	28 (60)	24 (51)	$p^s=0,860$
[min - max]	0 - 338	0 - 338	0 - 199	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	10 (37)	9 (37)	13 (36)	$p^s=0,882$
[min - max]	-92 do 154	-92 do 154	-38 do 122	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	23 (50)	23 (48)	23 (55)	$p^s=0,964$
[min - max]	0 - 227	0 - 227	0 - 208	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	5,8 (48)	3,6 (51)	11,4 (35)	$p^s=0,533$
[min - max]	-204 do 227	-204 do 227	-40 do 131	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=92]	[n=65]	[n=27]	
[średnia (SD)]	297 (2588)	410 (3078)	24 (45)	$p^s=0,666$
[min - max]	0 - 24838	0 - 24838	0 - 177	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	279 (2585)	390 (3076)	12 (25)	$p^s=0,316$
[min - max]	-313 do 24797	-313 do 24797	-11 do 100	

p^s -test Manna-Whitneya

Tabela 19. Stężenia IL - 18 w surowicy a występowanie powikłań u badanych pacjentów.

IL - 18 w surowicy [pg/ml]	Ogółem	Bez powikłań	Z powikłaniami	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	334 (223)	341 (226)	315 (217)	$p^s=0,399$
[min - max]	0 - 1286	0 - 1286	19 - 830	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	337 (211)	343 (224)	321 (176)	$p^s=0,877$
[min - max]	0 - 1094	0 - 1094	76 - 755	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	3 (169)	2 (178)	6 (147)	$p^s=0,789$
[min - max]	-327 do 735	-327 do 735	-273 do 249	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	347 (213)	353 (219)	332 (201)	$p^s=0,644$
[min - max]	0 - 1137	0 - 1137	27 - 911	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	14 (163)	12 (169)	17 (147)	$p^s=0,597$
[min - max]	-310 do 528	-310 do 528	-281 do 323	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=92]	[n=65]	[n=27]	
[średnia (SD)]	416 (288)	414 (311)	420 (232)	$p^s=0,610$
[min - max]	10 - 2050	10 - 2050	102 - 983	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	80 (266)	70 (279)	103 (234)	$p^s=0,589$
[min - max]	-635 do 1723	-635 do 1723	-339 do 683	

p^s -test Manna-Whitneya

Tabela 20. Stężenia TNF- α w surowicy a występowanie powikłań u badanych pacjentów.

TNF-α w surowicy [pg/ml]	Ogółem	Bez powikłań	Z powikłaniami	p
<i>przed zabiegiem operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	31 (174)	39 (204)	13 (43)	$p^s=0,581$
[min - max]	0 - 1629	0 - 1629	0 - 186	
<i>w 1 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	39 (177)	51 (208)	9 (27)	$p^s=0,738$
[min - max]	0 - 1330	0 - 1330	0 - 108	
<i>zmiana w 1 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	8 (91)	12 (102)	-4 (53)	$p^s=0,984$
[min - max]	-298 do 638	-298 do 638	-186 do 108	
<i>w 3 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=99]	[n=71]	[n=28]	
[średnia (SD)]	37 (180)	45 (208)	17 (70)	$p^s=0,898$
[min - max]	0 - 1422	0 - 1422	0 - 355	
<i>zmiana w 3 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	6 (120)	6 (132)	4 (83)	$p^s=0,572$
[min - max]	-524 do 779	-524 do 779	-186 do 355	
<i>w 7 dobie po zabiegu operacyjnym</i>	[n=92]	[n=65]	[n=27]	
[średnia (SD)]	41 (190)	54 (224)	8 (25)	$p^s=0,699$
[min - max]	0 - 1597	0 - 1597	0 - 121	
<i>zmiana w 7 dobie względem stanu przed zabiegiem</i>				
[średnia (SD)]	7 (88)	12 (100)	-5 (48)	$p^s=0,581$
[min - max]	-205 do 541	-205 do 541	-156 do 121	

p^s -test Manna-Whitneya

Ankieta oceny stanu odżywienia.

Test przesiewowy (na podst.: Thorsdottir J., Eriksen B., Eysteinsdottir S.: Nutritional status at submission for dietetic services and screening for malnutrition AT admission to hospital. Clin Nutr., 1999, 18: 15-21).

Nazwisko i imię pacjenta:

Płeć: M ☐

K ☐

Wiek: lat

Punkty:

1. Wzrost: m	BMI kg/m ² : > 20	0
Waga: kg	18-20	2
	< 20	4

2. Niezamierzony ubytek mc.	Tak ☐ Nie ☐ > 5% w ost. m-cu lub	
Jeśli tak, ile kg?	ubytek mc. % > 10% w ciągu 6 m-cy	4
W jakim czasie? m-cy	 5-10% w ciągu 1-6 m-cy	2
	< 5%	0

3. Wiek > 65 lat	Tak ☐ Nie ☐	Pytania od 3 do 6
		Tak 1
		Nie 0

4. Wymioty > 3 dni	Tak ☐ Nie ☐	
Biegunka		
(> 3 płynnych stolców dziennie)	Tak ☐ Nie ☐	
Utrata apetytu, nudności	Tak ☐ Nie ☐	
Trudności w żuciu lub połykaniu	Tak ☐ Nie ☐	

5. Hospitalizacja > 5 dni		
w czasie ostatnich 2 m-cy	Tak ☐ Nie ☐	

6. Duża operacja w ostatnich		
miesiącach	☐ Tak Nie ☐	
jeśli „tak”, podaj rozpoznanie		
i rodzaj operacji		
.....		
.....		
.....		

Suma punktów

< 5 pkt – stan odżywienia prawidłowy

≥ 5 pkt – zagrożenie niedożywieniem

lub niedożywienie

Czytelny podpis prowadzącego badanie

Data badania:

.....

12. Spis tabel

Tab. 3.1.	Charakterystyka demograficzna porównywanych grup.....	42
Tab. 3.2.	Charakterystyka kliniczna badanych grup.....	43
Tab. 4.3.1.	Ocena stanu odżywienia wg Szczygieł B. 2003.....	47
Tab. 4.4.1.	Skład energetyczny diety immunomodulującej.....	48
Tab. 4.4.2.	Skład energetyczny diety standardowej.....	48
Tab. 4.4.3.	Skład ilościowy diet immunomodulującej i standardowej w 100 ml...	49
Tab. 4.4.4.	Plan podawania diet immunomodulującej i standardowej.....	49
Tab. 5.1.1.	Parametry antropometryczne badanych przed zabiegiem operacyjnym	56
Tab. 5.1.2.	Utrata masy ciała przed zabiegiem operacyjnym w badanych grupach	57
Tab. 5.1.3.	Całkowita, beztłuszczowa i tłuszczowa masa ciała przed zabiegiem operacyjnym w badanych grupach.....	57
Tab. 5.1.4.	Ocena stanu odżywienia na podstawie ankiety Thorsdottir J. i wsp. ...	58
Tab. 5.1.5.	Stan odżywienia badanych przed zabiegiem operacyjnym w oparciu o pomiar stężenia albumin.....	58
Tab. 5.1.6.	Stan odżywienia badanych przed zabiegiem operacyjnym w oparciu o pomiar całkowitej liczby limfocytów (CLL).....	59
Tab. 5.1.7.	Niedożywienie u badanych przed zabiegiem operacyjnym w oparciu o pomiar stężenia albumin, całkowitej liczby limfocytów oraz stopnia utraty masy ciała przed zabiegiem operacyjnym.....	60
Tab. 5.1.8.	Charakterystyka stanu odżywienia w badanych grupach.....	61
Tab. 5.2.1.	Całkowita masa ciała w 7 dobie po zabiegu operacyjnym w badanych grupach	61
Tab. 5.2.2.	Beztłuszczowa masa ciała (wyrażona w kg) przed zabiegiem oraz w 7 dobie po zabiegu w badanych grupach.....	62
Tab. 5.2.3.	Beztłuszczowa masa ciała (wyrażona w %) przed zabiegiem oraz w 7 dobie po zabiegu w badanych grupach.....	63
Tab. 5.2.4.	Tłuszczowa masa ciała (wyrażona w kg) przed zabiegiem oraz w 7 dobie po zabiegu w badanych grupach	63
Tab. 5.2.5.	Tłuszczowa masa ciała (wyrażona w %) przed zabiegiem oraz w 7 dobie po zabiegu w badanych grupach.....	64
Tab. 5.2.6.	Poziom stężenia albumin przed i po zabiegu operacyjnym.....	65

Tab.5.2.7.	Stan odżywienia badanych w oparciu o pomiar CLL.....	66
Tab. 5.3.1.	Wartości leukocytozy w poszczególnych dniach w badanych grupach.	68
Tab. 5.4.1.	Typ powikłań po zabiegu operacyjnym w badanych grupach.....	71
Tab. 5.4.2.	Typ powikłań od 7 doby po zabiegu operacyjnym w badanych grupach	72
Tab. 5.4.3.	Liczba powikłań po zabiegu operacyjnym w badanych grupach.....	72
Tab. 5.4.4.	Typ powikłań po operacji w grupie chorych prawidłowo odżywionych i niedożywionych przed zabiegiem operacyjnym.....	73
Tab. 5.4.5.	Stan odżywienia a występowanie powikłań w grupach zastosowanego żywienia (standard, immunomodulacja) w okresie pooperacyjnym.....	74
Tab. 5.4.6.	Zastosowane żywienie (standard, immunomodulacja) w okresie pooperacyjnym a występowanie powikłań w grupach odżywienia.....	75
Tab. 5.4.7.	Występowanie biegunek po zabiegu operacyjnym w badanych grupach.....	75
Tab.5.6.1.	Stan odżywienia pacjentów przed operacją a poziom badanych cytokin.....	94
Tab. 5.6.2.	Stan odżywienia pacjentów przed operacją a stopień zmian badanych cytokin w 7 dobie po zabiegu.....	95
Tab. 5.8.1.	Ryzyko wystąpienia powikłań w grupie immunomodulacji w okresie pooperacyjnym (jednowymiarowy model proporcjonalnej regresji Coxa)	101
Tab. 5.8.2.	Ryzyko wystąpienia powikłań w grupie immunomodulacji w okresie pooperacyjnym z uwzględnieniem zmiennych zakłócających (wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa).....	102
Tab.5.8.3.	Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie immunomodulacji w okresie pooperacyjnym (jednowymiarowy model proporcjonalnej regresji Coxa)	103
Tab. 5.8.4.	Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie immunomodulacji w okresie pooperacyjnym (wielowymiarowy model proporcjonalny regresji Coxa).....	103
Tab.5.9.1.	Ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-6 w okresie pooperacyjnym.....	106
Tab. 5.9.2.	Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie chorych	

	z „wysokim” poziomem IL-6 w okresie pooperacyjnym.....	108
Tab. 5.9.3.	Ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-10 w okresie pooperacyjnym.....	110
Tab. 5.9.4.	Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-10 w okresie pooperacyjnym.....	112
Tab. 5.9.5.	Ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-12 w okresie pooperacyjnym.....	113
Tab. 5.9.6.	Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-12 w okresie pooperacyjnym.....	114
Tab. 5.9.7.	Ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-18 w okresie pooperacyjnym.....	116
Tab. 5.9.8.	Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie chorych z „wysokim” poziomem IL-18 w okresie pooperacyjnym.....	117
Tab. 5.9.9.	Ryzyko wystąpienia powikłań ogółem w grupie chorych z „wysokim” poziomem TNF- α w okresie pooperacyjnym.....	119
Tab. 5.9.10.	Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w grupie chorych z „wysokim” poziomem TNF- α w okresie pooperacyjnym	120
Tab.5.10.1.	Czas hospitalizacji w grupach zastosowanego żywienia (standard, immunomodulacja) oraz w zależności od poziomu odżywienia badanych chorych	121
Tab. 5.10.2.	Czas hospitalizacji chorych i rodzaj zastosowanego żywienia w badanych grupach.....	122
Tab. 5.10.3.	Ryzyko wydłużenia hospitalizacji związane z żywieniem immunomodulującym (wielowymiarowy ujemny model regresji dwumianowej).....	123

13. Spis rycin

Ryc. 5.2.1.	Średnie wartości stężenia albumin w badanych grupach.....	65
Ryc. 5.2.2.	Średnie wartości CLL (/mm ³) w badanych grupach.....	67
Ryc. 5.3.1.	Średnie wartości leukocytozy (/mm ³) w badanych grupach.....	68
Ryc. 5.3.2.	Profil temperatury ciała w badanych grupach.....	69
Ryc. 5.4.1.	Częstość występowania powikłań w badanych grupach.....	70
Ryc. 5.5.1.1.	Średnie stężenia IL-6 w surowicy w badanych grupach.....	78
Ryc. 5.5.1.2.	Średnie stężenia IL-6 po stymulacji PHA w badanych grupach.....	79
Ryc. 5.5.1.3.	Średnie stężenia IL-6 po stymulacji LPS w badanych grupach.....	80
Ryc. 5.5.2.1.	Średnie stężenia IL-10 w surowicy w badanych grupach	81
Ryc. 5.5.2.2.	Średnie stężenia IL-10 po stymulacji PHA w badanych grupach.....	82
Ryc. 5.5.2.3.	Średnie stężenia IL-10 po stymulacji LPS w badanych grupach.....	83
Ryc. 5.5.3.1.	Średnie stężenia IL-12 w surowicy w badanych grupach.....	84
Ryc. 5.5.3.2.	Średnie stężenia IL-12 po stymulacji PHA w badanych grupach.....	85
Ryc. 5.5.3.3.	Średnie stężenia IL-12 po stymulacji LPS w badanych grupach.....	86
Ryc. 5.5.4.1.	Średnie stężenia IL-18 w surowicy w badanych grupach.....	87
Ryc. 5.5.4.2.	Średnie stężenia IL-18 po stymulacji PHA w badanych grupach.....	88
Ryc. 5.5.4.3.	Średnie stężenia IL-18 po stymulacji LPS w badanych grupach.....	89
Ryc. 5.5.5.1.	Średnie stężenia TNF- α w surowicy w badanych grupach.....	90
Ryc. 5.5.5.2.	Średnie stężenia TNF- α po stymulacji PHA w badanych grupach.....	91
Ryc. 5.5.5.3.	Średnie stężenia TNF- α po stymulacji LPS w badanych grupach.....	92
Ryc. 5.7.1.	Średnie stężenia IL-6 w surowicy a występowanie powikłań	96
Ryc. 5.7.2.	Średnie stężenia IL-10 w surowicy a występowanie powikłań.....	97
Ryc. 5.7.3.	Średnie stężenia IL-12 w surowicy a występowanie powikłań.....	98
Ryc. 5.7.4.	Średnie stężenia IL-18 w surowicy a występowanie powikłań.....	99
Ryc. 5.7.5.	Średnie stężenia TNF- α w surowicy a występowanie powikłań.....	100
Ryc. 5.9.1.	Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań ogółem (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-6.....	106
Ryc. 5.9.2.	Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań infekcyjnych (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach	

	z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-6.....	107
Ryc. 5.9.3.	Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań ogółem (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-10.....	109
Ryc. 5.9.4.	Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań infekcyjnych (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-10.....	111
Ryc. 5.9.5.	Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań ogółem (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-12.....	112
Ryc. 5.9.6.	Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań infekcyjnych (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-12.....	114
Ryc. 5.9.7.	Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań ogółem (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-18.....	115
Ryc. 5.9.8.	Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań infekcyjnych (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem IL-18.....	117
Ryc. 5.9.9.	Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań ogółem (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem TNF- α	118
Ryc. 5.9.10.	Skumulowana proporcja osób, u których w kolejnych dniach od obserwacji nie obserwowano powikłań infekcyjnych (krzywe Kaplana-Meyera) w grupach z „wysokim” i „prawidłowym” („granicznym”) poziomem TNF- α	119